

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI

**Le criticità del Regolamento Europeo n. 536/2014 sulla
sperimentazione clinica di medicinali per uso umano**

Teresa Coppola

**Responsabile Segreteria Comitato Etico provinciale di
Reggio Emilia**

Verona, 13 Novembre 2015

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

Pubblicato sulla G.U. europea del 27 Maggio 2014

Consta di 99 Articoli e 6 Allegati.

E' entrato in vigore il 16 giugno 2014 e, relativamente al portale UE, si applicherà non prima del 28 Maggio 2016, data di abrogazione della Direttiva 2001/20/CE.

Vi sarà un periodo di 3 anni di co-regolamentazione della Direttiva e del Regolamento.

QUALI CRITICITA'?

Alcune molto importanti:

- 1) Introdotti nuovi Principi “di mercato” sottesi al Regolamento
- 2) Tempistiche
- 3) Studi con soggetti incapaci
- 4) Studi in situazione di emergenza
- 5) Co-sponsorizzazione
- 6) Unico pagamento da parte degli Sponsor per Stato membro
- 7) Sistema assicurativo-risarcitorio e sperimentazioni a basso livello d'intervento
- 8) La raccolta dei dati e campioni al di fuori dello studio
- 9) I CE: quanti? Solo per gli studi farmacologici?
- 10) Impatto sulla ricerca indipendente

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

PRECISIAMO, TUTTAVIA, CHE IL REGOLAMENTO EUROPEO HA ANCHE PUNTI DI FORZA E ALCUNE CRITICITA' POSSONO RAPPRESENTARE ANCHE OPPORTUNITA'.

RAMMARICA, TUTTAVIA, CHE IL MOTIVO CHE HA DATO LA SPINTA A QUESTO REGOLAMENTO SIA STATO DI TIPO ECONOMICO...

1) Introdotti nuovi Principi “di mercato” sottesi al Regolamento

Le nuove norme dovranno garantire che l'UE rimanga un polo di attrazione per la ricerca clinica - che è di vitale importanza per la competitività e la capacità di innovazione dell'Europa.

Il fatto, inoltre, che le nuove regole siano state ricomprese sotto un Regolamento e non una Direttiva le rendono direttamente applicabili in tutta l'Unione Europea.

*Concetti ricorrenti: competitività, innovatività,
mercato....*

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

Considerando (82):

*Il presente regolamento ha una doppia base giuridica: l'articolo 114 e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), TFUE (trattato sul funzionamento dell'Unione europea). Persegue l'obiettivo di instaurare un **mercato** interno in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano, sulla base di un livello elevato di tutela della salute. Nel contempo il presente regolamento fissa standard elevati di qualità e sicurezza dei medicinali per affrontare i problemi comuni di sicurezza relativi a tali medicinali. Gli obiettivi sono perseguiti contemporaneamente*

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

L'ambito di applicazione della proposta di regolamento è essenzialmente identico a quello della direttiva 2001/20/CE.

L'ambito di applicazione è limitato alla ricerca clinica sui medicinali, ma è molto ampio, in quanto esclude solamente gli studi clinici che non comportino un "intervento" (ad esempio indagini tra i medici senza un ulteriore intervento o *data mining*).

La direttiva 2001/20/CE aveva introdotto importanti miglioramenti in materia di sicurezza e di validità etica delle sperimentazioni cliniche nell'UE, nonché di affidabilità dei dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche, ma è stata aspramente criticata nel settore dei prodotti farmaceutici.

Il nuovo regolamento introduce alcune misure importanti che dovrebbero contribuire ad aumentare la ricerca clinica in Europa.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

Pur nel rispetto del seguente
“Considerando” del Regolamento

Considerando (1)

*In una sperimentazione clinica si dovrebbero tutelare i **diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti nonché produrre dati affidabili e robusti. Gli interessi dei soggetti dovrebbero sempre essere prioritari rispetto a tutti gli altri interessi .***

Infatti:

Articolo 3 Principio generale

Una sperimentazione clinica può essere condotta esclusivamente se:

- a) i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e prevalgono su tutti gli altri interessi; nonché
- b) è progettata per generare dati affidabili e robusti.

Si tratta di due principi ricorrenti

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

2) Tempistiche

Diminuzione nei tempi di autorizzazione (entro 45 gg dalla data di convalida della domanda dello Sponsor):

26 gg. fase di valutazione iniziale

12 gg. fase di revisione coordinata con gli altri SM interessati

7 gg. per il consolidamento della risposta da parte dello SM relatore

Per gli Emendamenti: entro 38 gg dalla data di convalida della domanda dello Sponsor:

19 gg. fase di valutazione iniziale

12 gg. fase di revisione coordinata con gli altri SM interessati

7 gg. per il consolidamento della risposta da parte dello SM relatore

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

Considerando (7):

Onde evitare ritardi amministrativi nell'avvio di una sperimentazione clinica, la procedura da utilizzare dovrebbe essere flessibile ed efficiente senza compromettere la sicurezza dei pazienti o la salute pubblica.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

Considerando (8):

Termini sufficienti da garantire la valutazione, garantendo nel contempo un rapido accesso a nuovi trattamenti innovativi e che l'Unione rimanga attrattiva come luogo di conduzione di sperimentazioni cliniche.

Mantenuto il concetto di autorizzazione tacita.

Qualora insorga una crisi in tema di salute pubblica, gli Stati membri dovrebbero avere la possibilità di valutare e autorizzare rapidamente una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica. Non dovrebbero pertanto essere stabiliti termini minimi per l'approvazione.

Nell'articolato, però, non troviamo il relativo riferimento.....

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

Considerando (10):

Gli Stati membri dovrebbero valutare in maniera efficiente ed entro i termini fissati tutte le domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica. Una valutazione rapida ma approfondita è particolarmente importante per le sperimentazioni cliniche riguardanti condizioni cliniche fortemente debilitanti e/o potenzialmente letali per le quali non esistono, o esistono solo in misura limitata, opzioni terapeutiche, come nel caso delle malattie rare e ultra-rare.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

Considerando (17):

L'autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica dovrebbe considerare tutti gli aspetti concernenti la tutela dei soggetti nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati. Tale autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica dovrebbe pertanto essere oggetto di un'unica decisione amministrativa dello Stato membro interessato.

...e le autorizzazioni amministrative locali?

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

CAPO II

Articolo 4 Autorizzazione preventiva

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.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

Spetta a ciascuno Stato membro definire l'assetto organizzativo e le competenze interne ai fini della valutazione delle autorizzazioni alla Sperimentazione clinica, a condizione che siano osservati gli orientamenti internazionali sull'indipendenza dei valutatori.

Un elemento cruciale delle norme per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica è la chiara distinzione tra gli aspetti in relazione ai quali gli Stati membri cooperano nella valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica e quelli su cui ciascuno Stato membro effettua la propria valutazione singolarmente (articolo 7 del Regolamento). Questi ultimi comprendono aspetti di carattere intrinsecamente nazionale (ad esempio la responsabilità civile), etico (ad esempio il consenso informato) o locale (ad esempio l'idoneità del centro di sperimentazione clinica).

E' stato ribadito dalla Commissione che da parte del CE ci si aspetta comunque una valutazione sulla "fattibilità locale", considerato che l'autorizzazione viene espressa centralmente.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

3) Studi con soggetti incapaci

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

CAPO V

Articolo 31 Sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci

1. Nel caso di soggetti incapaci che non hanno fornito, o non hanno rifiutato di fornire, il proprio consenso informato prima che insorgesse la loro incapacità, la conduzione di una sperimentazione clinica è possibile esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all'articolo 28, sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:
- a) è stato ottenuto il consenso informato del loro rappresentante legalmente designato;
 - b) i soggetti incapaci hanno ricevuto le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, in maniera adeguata alla loro capacità di comprenderle;
 - c) lo sperimentatore rispetta il desiderio esplicito di un soggetto incapace in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, al fine di rifiutare la partecipazione o ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

CAPO V

Articolo 31 Sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci

- d) non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari ai soggetti o ai loro rappresentanti legalmente designati, ad eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica;
- e) è essenziale che la sperimentazione clinica sia eseguita su tali soggetti incapaci e non è possibile ottenere dati di validità analoga da sperimentazioni cliniche su persone in grado di fornire il loro consenso informato o con altri metodi di ricerca;
- f) la sperimentazione clinica è direttamente associata a una condizione clinica da cui il soggetto è affetto;

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

CAPO V

Articolo 31 Sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci

g) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi:

i) al soggetto incapace un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati;

oppure ii) alla popolazione rappresentata dai soggetti incapaci interessati,

determinati benefici se la sperimentazione clinica è direttamente associata a una condizione clinica potenzialmente letale o debilitante da cui il soggetto è affetto e se tale sperimentazione comporta solo un rischio e un onere minimi per il soggetto incapace interessato rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

CAPO V

Articolo 31 Sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci

- 2. Il paragrafo 1, lettera g, punto ii), fa salve eventuali norme nazionali più severe che vietino la realizzazione di tali sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci qualora non vi siano motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi al soggetto un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati.**
- 3. Il soggetto partecipa quanto più possibile alla procedura di acquisizione del consenso informato.**

QUALE RAPPRESENTANTE LEGALE?

- Il legislatore italiano prevederà una nuova figura o modificherà l'attuale normativa?
- Secondo l'art. 2, comma 2, lett. 20) del Regolamento europeo il rappresentante legalmente designato è: *una persona fisica o giuridica, un'autorità oppure un organismo che, in base al diritto dello Stato membro interessato, ha la facoltà di fornire il consenso informato per conto di un soggetto incapace o per un minore.*

4) Studi in situazione di emergenza

Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza, la direttiva 2001/20/CE non trattava il caso specifico in cui, a causa dell'urgenza della situazione, sia impossibile ottenere il consenso libero e informato del soggetto o del rappresentante legale ("sperimentazioni cliniche in situazioni d'emergenza").

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

Solo il Comitato nazionale di Bioetica con il suo Parere pubblicato il 16 Ottobre 2012 aveva evidenziato il problema, in quanto aveva introdotto nuovi panorami e auspicava che si provvedesse quanto prima ad una adeguata regolamentazione normativa.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

Il documento conclude per la liceità della sperimentazione in situazioni di emergenza quando si è in presenza di tassative condizioni. Di seguito il testo interessato:

"Il Comitato, nel ribadire la prioritaria esigenza di tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto, giustifica la liceità della sperimentazione in situazioni di emergenza, qualora il paziente sia incapace di prestare validamente il proprio consenso informato e nell'assenza di un rappresentante legale, a determinate condizioni: l'approvazione di un protocollo – basato su forti evidenze sperimentali – da parte di un Comitato Etico nazionale istituito ad hoc, indipendente, composto da medici ed infermieri esperti nel settore specifico, giuristi, medici legali, rappresentanti dei diritti degli ammalati e bioeticisti; l'accertamento di una eventuale volontà contraria precedentemente espressa dal paziente; la richiesta di un consenso differito da parte del paziente o dal rappresentante legale; la pubblicazione dei risultati della sperimentazione per evitare inutili duplicazioni."

Tuttavia, non è del tutto chiaro il riferimento ad un Comitato Etico nazionale istituito *ad hoc*, realmente indipendente dagli enti che effettuano la ricerca. Sappiamo che sulla carta era stato istituito un CE nazionale (Decreto 6 Novembre 1998), ma ad oggi non risulta sia stato effettivamente nominato nella sua composizione e attivo.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

CAPO V

Articolo 35 Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

1. In deroga all'articolo 28, paragrafo 1, lettere b) e c), all'articolo 31, paragrafo 1, lettere a) e b), e all'articolo 32, paragrafo 1, lettere a) e b), è possibile acquisire il consenso informato a partecipare a una sperimentazione clinica e le informazioni relative alla sperimentazione clinica possono essere fornite dopo la decisione di includere il soggetto nella sperimentazione clinica a condizione che detta decisione sia presa in occasione del primo intervento sul soggetto, in conformità del protocollo di tale sperimentazione clinica, e tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte:

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

CAPO V

Articolo 35 Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

- a) il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato preventivo né di ricevere informazioni preventive sulla sperimentazione clinica a causa dell'urgenza della situazione, dovuta a una condizione clinica improvvisa che ne mette in pericolo la vita o ad altra condizione clinica grave;
- b) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica sarà potenzialmente in grado di recare al soggetto un beneficio diretto clinicamente rilevante, che si tradurrà in un miglioramento misurabile in termini di salute capace di alleviare la sofferenza e/o migliorare la salute del soggetto della sperimentazione o nella diagnosi della sua condizione;

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

CAPO V

Articolo 35 Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

- c) non è possibile, entro il periodo di finestra terapeutica, fornire tutte le informazioni preventive e ottenere il consenso informato preventivo dal suo rappresentante legalmente designato;
- d) lo sperimentatore certifica di non essere a conoscenza di obiezioni alla partecipazione alla sperimentazione clinica sollevate in precedenza dal soggetto

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

CAPO V

Articolo 35 Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

- e) la sperimentazione clinica è direttamente associata alla condizione clinica del soggetto, a causa della quale non è possibile ottenere, entro il periodo di finestra terapeutica, il consenso informato preventivo del soggetto o del suo rappresentante legalmente designato né fornire informazioni preventive, e inoltre la sperimentazione clinica è di natura tale da poter essere condotta esclusivamente in situazioni di emergenza;
- f) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per il soggetto rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

CAPO V

Articolo 35 Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

2. In seguito a un intervento a norma del paragrafo 1, si cerca di ottenere il consenso informato a norma dell'articolo 29 per proseguire la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica, e le informazioni in merito alla sperimentazione clinica sono fornite, in conformità ai seguenti requisiti:

- a) per quanto riguarda i soggetti incapaci e i minori, lo sperimentatore cerca di ottenere il consenso informato dal suo rappresentante legalmente designato senza indebito ritardo e le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, sono fornite quanto prima al soggetto e al suo rappresentante legalmente designato;
- b) per quanto riguarda gli altri soggetti, lo sperimentatore cerca di ottenere senza indebito ritardo il consenso informato dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente designato, a seconda dell'opzione più rapida, e le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, sono fornite quanto prima al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato, a seconda dell'opzione più rapida.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

CAPO V

Articolo 35 Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

Ai fini della lettera b), se il consenso informato è fornito dal rappresentante legalmente designato, il consenso informato alla continuazione della partecipazione alla sperimentazione clinica è acquisito dal soggetto, non appena questi è in grado di fornire il proprio consenso informato.

3. Qualora il soggetto o, se del caso, il suo rappresentante legalmente designato non forniscano il consenso, essi sono informati del diritto di opporsi all'uso dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

In Italia, pertanto, la ricerca clinica con soggetti incapaci risulta quindi impossibile.

Il nuovo Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la sperimentazione clinica dei medicinali, che abrogherà l'attuale Direttiva 2001/20/CE poteva porre fine a tale criticità, non riprendendo il concetto di “legale rappresentante”.

Ad oggi, pertanto, l'informativa ai famigliari è opportuna, ma il loro consenso non surroga in alcun modo il consenso del soggetto interessato.

**Siamo sicuri che il consenso del familiare sia davvero l'unica alternativa?
Quale familiare?**

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

5) CO-SPONSORIZZAZIONE

Ogni sperimentazione clinica deve avere uno **"Sponsor"**, vale a dire una persona fisica o giuridica responsabile dell'avvio e della gestione della sperimentazione clinica.

Tale "responsabilità" non deve essere confusa con le questioni relative alla "responsabilità civile" per i danni arrecati al paziente. **Le norme in materia di responsabilità civile intesa in questa seconda accezione dipendono dalle leggi nazionali applicabili in materia e sono indipendenti dalla responsabilità di uno Sponsor.**

Per far fronte alle difficoltà di più promotori, garantendo nel contempo che il controllo effettivo di una sperimentazione clinica non sia compromesso, il regolamento introduce il concetto di "co-sponsorizzazione". All'inizio tutti i co-sponsor sono responsabili, nella prima accezione del termine, dell'intera sperimentazione clinica.

Tuttavia, il regolamento consente ai co-sponsor di "ripartirsi" la responsabilità per le sperimentazioni cliniche, mediante un contratto.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

5) CO-SPONSORIZZAZIONE

Considerando (59)

In pratica, possono esistere reti aperte e informali di ricercatori o istituti di ricerca che conducono congiuntamente una sperimentazione clinica. Tali reti dovrebbero poter essere co-promotori di una sperimentazione clinica. Per non indebolire il concetto di «responsabilità di una sperimentazione clinica», quando una sperimentazione clinica coinvolge più promotori essi dovrebbero essere tutti soggetti agli obblighi propri di un promotore a norma del presente regolamento. Tuttavia, i co-promotori dovrebbero potersi ripartire le responsabilità del promotore sulla base di un accordo contrattuale.

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

CAPO XI

PROMOTORE E SPERIMENTATORE

Articolo 71 Promotore

Una sperimentazione clinica può avere uno o più promotori.

Qualsiasi promotore può delegare, mediante un contratto scritto, una parte o la totalità dei suoi compiti a una persona fisica, a una società, a un'istituzione o a un'organizzazione. Tale delega non pregiudica la responsabilità del promotore, soprattutto per quanto concerne la sicurezza dei soggetti, l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

Lo sperimentatore e il promotore possono essere la stessa persona.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

CAPO XI

PROMOTORE E SPERIMENTATORE

Articolo 72 Co-sponsorizzazione

1. Fatto salvo l'articolo 74, se una sperimentazione clinica ha più di un promotore, tutti i promotori hanno le responsabilità previste per un promotore dal presente regolamento, a meno che non decidano altrimenti in un contratto scritto che ne stabilisce le rispettive responsabilità.

Se il contratto non specifica a quale promotore è attribuita una determinata responsabilità, tale responsabilità ricade su tutti i promotori.

2. In deroga al paragrafo 1, i promotori hanno la responsabilità congiunta di stabilire:

a) un promotore responsabile del rispetto degli obblighi propri di un promotore nelle procedure di autorizzazione di cui ai capi II (Procedura di autorizzazione ad una sperimentazione clinica) e III (Procedura di autorizzazione ad una modifica sostanziale di una sperimentazione clinica);

b) un promotore responsabile in qualità di punto di contatto per la ricezione di tutti i quesiti dei soggetti, degli sperimentatori o di qualsiasi Stato membro interessato in merito alla sperimentazione clinica e la fornitura delle relative risposte;

c) un promotore responsabile dell'attuazione delle misure adottate conformemente all'articolo 77.

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

La co-sponsorizzazione pare essere stata introdotta dal Regolamento per gli studi a promotore no profit. Potrà comunque incentivare anche co-sponsorizzazioni tra promotori profit e promotori no profit?

Il D.M. 17.12.2004 sulla ricerca indipendente verrà quindi abrogato/modificato alla luce di tale novità?

Finirà l'“ipocrisia” di valutare come indipendenti studi che in realtà non lo sono?

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

**6) Unico pagamento da parte degli Sponsor per
Stato membro**

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

Tariffe - Art. 86

Possibilità per gli SM di imporre tariffe per le attività stabilite dal Regolamento e gli SM possono stabilire tariffe ridotte per gli studi no profit.

Pagamento unico per attività per SM - Art. 87

Uno SM non impone per una valutazione di cui ai capi II e III, pagamenti multipli a favore dei diversi organismi coinvolti in tale valutazione. → quindi solo per il CE coordinatore nazionale è previsto il pagamento della fee???

Come faranno i CE dei centri satelliti (ovviamente se non verranno aboliti definitivamente) ad autofinanziarsi, ai sensi di legge?

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

7) SISTEMA ASSICURATIVO-RISARCITORIO e SPERIMENTAZIONI A BASSO LIVELLO D'INTERVENTO

Considerando (11)

*Il rischio per la sicurezza dei soggetti nell'ambito di una sperimentazione clinica è principalmente imputabile a due fattori: il medicinale sperimentale e l'intervento. Molte sperimentazioni cliniche presentano però **solo un rischio aggiuntivo minimo per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica**. Ciò si verifica in particolare nei casi in cui il medicinale sperimentale è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio, vale a dire che le sue qualità, sicurezza ed efficacia sono già state valutate nel corso della procedura per l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure, qualora tale prodotto non sia utilizzato in conformità dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'uso in questione si basa su prove di efficacia ed è supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tale prodotto, e l'intervento presenta soltanto un rischio aggiuntivo molto limitato per il soggetto rispetto alla normale pratica clinica. Tali sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento sono spesso essenziali nella valutazione di trattamenti e diagnosi standard, e quindi nell'ottimizzazione dell'utilizzo dei medicinali, che a sua volta contribuisce ad assicurare un elevato livello di salute pubblica. Tale tipologia di sperimentazioni cliniche dovrebbe essere soggetta a **norme meno severe per quanto riguarda il monitoraggio, i requisiti applicabili al contenuto del fascicolo permanente e la tracciabilità dei medicinali sperimentali**. Al fine di garantire la sicurezza dei soggetti esse dovrebbero tuttavia essere soggette alla **medesima procedura di domanda applicabile a qualunque altra sperimentazione clinica**. Le pubblicazioni scientifiche a supporto della sicurezza e dell'efficacia di un medicinale sperimentale non utilizzato in conformità delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono comprendere dati di elevata qualità pubblicati su riviste scientifiche nonché protocolli di trattamento nazionali, regionali o istituzionali, relazioni di valutazione delle tecnologie sanitarie o altre appropriate evidenze.*

NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA LE CRITICITA'

Le nuove definizioni (art. 2), comma 2:

- 1) **"studio clinico"**: qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a:
 - a) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali;
 - b) identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali;oppure
 - c) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali;

- 2) **"sperimentazione clinica"**: uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni:
 - a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello SM interessato;
 - b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o
 - c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

Novità rispetto al D.M. 15.07.1997 (GCP) che prevede le due definizioni quali sinonimi....tanto che molti CE preferivano utilizzare il termine "studio clinico" rispetto a "sperimentazione clinica" di triste memoria.....

NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

LE CRITICITA'

art. 2), comma 3

3) Introduzione della “**Sperimentazione clinica a basso livello d'intervento**”, che deve possedere tutte le seguenti condizioni:

a) i medicinali in fase di sperimentazione, ad esclusione del placebo, sono autorizzati

b) in base al protocollo:

* i medicinali sperimentali sono utilizzati secondo l'AIC; o

* 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 (*molto pericoloso!!*); 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 SM interessato.

Non si parla più di fasi di studio nel Regolamento, ma le sperimentazioni sono categorizzate in base al rischio.

Le sperimentazioni cliniche a basso livello d'intervento appartengono maggiormente al mondo dei no profit?

NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA LE CRITICITA'

Il consenso informato secondo modalità semplificate: quali?

Considerando (33):

È opportuno consentire un'acquisizione semplificata del consenso informato per determinate sperimentazioni cliniche la cui metodologia presuppone la designazione di gruppi di soggetti piuttosto che di soggetti isolati per la somministrazione di diversi medicinali sperimentali. Nell'ambito di simili sperimentazioni cliniche, i medicinali sono utilizzati conformemente all'autorizzazione all'immissione in commercio e i singoli soggetti ricevono un trattamento standard a prescindere dalla loro accettazione o meno di partecipare alla sperimentazione clinica o di ritirarsi dalla stessa, con la conseguenza che, in caso di mancata partecipazione, l'unica differenza riguarderà i dati del paziente, che non saranno utilizzati per la sperimentazione clinica. Le sperimentazioni cliniche in questione, utili per raffrontare trattamenti consolidati, dovrebbero essere sempre condotte all'interno di un unico Stato membro.

NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA LE CRITICITA'

Il consenso informato secondo modalità semplificate: → art. 30 (Cluster trials)

La sperimentazione deve appartenere alla categoria delle «sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento», i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'ammissione in commercio, deve rispondere ai requisiti di cui all'art. 30, comma 3 e la sperimentazione è condotta esclusivamente in uno Stato membro.

Il protocollo giustifica i motivi per l'acquisizione del consenso informato semplificato e descrive la portata delle informazioni fornite ai soggetti nonché le modalità per fornire tali informazioni (art. 30, comma 3, lett. e).

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

Considerando (61)

Se, nel corso di una sperimentazione clinica, i danni causati al soggetto implicano la responsabilità civile o penale dello sperimentatore o del promotore, i presupposti di tale responsabilità in simili casi, anche per le questioni legate alla causalità e all'entità dei danni e delle sanzioni, dovrebbero rimanere disciplinati dal diritto nazionale.

Considerando (62)

Nelle sperimentazioni cliniche è necessario assicurare un risarcimento dei danni riconosciuti conformemente alle leggi applicabili. Gli Stati membri dovrebbero quindi garantire l'esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti dai soggetti che siano adatti alla natura e alla portata dei rischi.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

CAPO XII

RISARCIMENTO DANNI

Articolo 76 Risarcimento danni

1. Gli Stati membri 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 che siano equivalenti, quanto a finalità, e commisurati alla natura e portata del rischio.

2. Il promotore e lo sperimentatore utilizzano i sistemi di cui al paragrafo 1 nella forma adeguata per lo Stato membro interessato in cui è condotta la sperimentazione clinica.

3. Gli Stati membri non richiedono al promotore l'uso supplementare dei sistemi di cui al paragrafo 1 per sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento se ogni possibile danno che un soggetto può subire a causa dell'utilizzo del medicinale sperimentale conformemente al protocollo della specifica sperimentazione clinica sul territorio di tale Stato membro è coperto dal sistema di risarcimento applicabile già esistente.

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

Pertanto anche l'Italia dovrà prevedere sistemi di risarcimento adeguati, ma ancora non se ne parla.

Per le sperimentazioni a basso livello d'intervento che utilizzano farmaci non in commercio, ma le cui evidenze di sicurezza ed efficacia sono state pubblicate su riviste di alto livello scientifico, siamo certi che non sia necessaria una polizza studio-specifica?

Le aziende sanitarie in regime di autoassicurazione, dove non è presente una polizza, sono complianti con le indicazioni del Regolamento?

8) LA RACCOLTA DEI CAMPIONI AL DI FUORI DELLO STUDIO

Considerando (29)

*È opportuno che università e altri istituti di ricerca abbiano la facoltà, ove ricorrano determinate circostanze previste dalla legislazione applicabile in materia di protezione dei dati, di raccogliere **i dati relativi a sperimentazioni cliniche per utilizzarli per successive ricerche scientifiche**, ad esempio a fini di ricerca in ambito medico, naturalistico o sociologico. Ai fini della raccolta dati in tal senso è necessario che il soggetto acconsenta all'utilizzo dei suoi dati in modo diverso da quanto previsto nel protocollo della sperimentazione clinica e abbia il diritto di revocare tale consenso in ogni momento. È altresì necessario che i progetti di ricerca basati su simili dati siano preventivamente sottoposti a valutazioni che siano adeguate alle ricerche sui dati umani, ad esempio sugli aspetti etici. → **obbligo di valutazione da parte di un CE?***

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

CAPO V

PROTEZIONE DEI SOGGETTI E CONSENSO INFORMATO

Articolo 28 Disposizioni generali

2. Fatta salva la direttiva 95/46/CE, il promotore (*qualsiasi promotore quindi?*) può chiedere al soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legalmente designato, nel momento in cui il soggetto o il suo rappresentante legalmente designato fornisce il proprio consenso informato alla partecipazione alla sperimentazione clinica, di acconsentire all'uso dei suoi dati al di fuori di quanto previsto nel protocollo della sperimentazione clinica esclusivamente per fini scientifici. Il soggetto o il suo rappresentante legalmente designato può revocare tale consenso in qualunque momento. La ricerca scientifica che utilizzi i dati al di fuori di quanto previsto nel protocollo della sperimentazione clinica è condotta in conformità del diritto applicabile in materia di protezione dei dati.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

- Tale possibilità è prevista per qualsiasi promotore?
- Raccolta di dati e anche di campioni?
- Saranno comuni le norme privacy?
- Sappiamo che in Italia vige una normativa piuttosto differente rispetto agli altri SM.
- Qualsiasi finalità di indagine? Circoscritta alla patologia considerata dallo studio? I futuri “fini scientifici” saranno valutati da un CE?: per il considerando (29) parrebbe di sì.
- Permarranno *sensibilità* diverse negli Stati membri relativamente al trattamento dei dati personali e sensibili?
- Il Regolamento richiama la direttiva 45/96/CE (art. 93), ma sta per essere introdotto un nuovo Regolamento europeo sulla protezione dei dati personali....

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

9) I CE: quanti? Solo per gli studi farmacologici?

Il Regolamento lascia libera scelta agli SM in merito al coinvolgimento dei CE nel processo di valutazione (nel rispetto dei tempi stabiliti): art. 6 (Valutazione – parte I) e art. 7 (Valutazione – parte II)

E' stato ribadito dalla Commissione che da parte del CE ci si aspetta comunque una valutazione sulla "fattibilità locale", considerato che l'autorizzazione viene espressa centralmente.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

Considerando (18):

La facoltà di stabilire quali siano l'organismo o gli organismi appropriati ai fini della valutazione della domanda di autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica e di organizzare la partecipazione dei comitati etici entro i termini per l'autorizzazione a detta sperimentazione clinica previsti nel presente regolamento dovrebbe essere lasciata allo Stato membro interessato. Tali decisioni rientrano nell'organizzazione interna di ciascuno Stato membro. In sede di determinazione dell'organismo o degli organismi appropriati gli Stati membri dovrebbero assicurare la partecipazione di persone non addette ai lavori, in particolare di pazienti o di organizzazioni di pazienti. Essi dovrebbero altresì assicurare la disponibilità delle competenze necessarie. In base agli orientamenti internazionali la valutazione dovrebbe essere tuttavia effettuata congiuntamente da un numero ragionevole di persone collettivamente in possesso delle qualifiche e dell'esperienza necessarie. Le persone incaricate di valutare la domanda dovrebbero essere indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti, nonché esenti da qualsiasi indebito condizionamento.

Quindi è venuto meno uno dei Principi di GCP di cui al D.M. 15.07.1997 secondo cui il Comitato etico, indipendente dalla sperimentazione, deve essere competente per il centro clinico presso il quale deve essere svolta la sperimentazione, nonostante l'espresso richiamo dell'art. 47 del Regolamento alle linee guida ICH.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'

Considerando (19):

*La valutazione delle domande di autorizzazione a sperimentazioni cliniche dovrebbe essere realizzata sulla base di **adeguate competenze**. È opportuno prendere in considerazione competenze specialistiche in sede di valutazione di sperimentazioni cliniche riguardanti **soggetti che vivono situazioni di emergenza, minori, soggetti incapaci, donne in gravidanza e allattamento e, se del caso, altri particolari gruppi di popolazione appositamente individuati come gli anziani o le persone affette da malattie rare e ultra-rare.***

Composizioni dinamiche?

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

Articolo 9

Persone incaricate di valutare la domanda

1. Gli Stati membri garantiscono che le persone incaricate di convalidare e valutare la domanda non abbiano conflitti di interesse, siano indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti nonché dai finanziatori della sperimentazione clinica, e siano esenti da qualsiasi indebito condizionamento. Al fine di garantire l'indipendenza e la trasparenza, gli Stati membri si assicurano che le persone incaricate di validare e valutare la domanda in merito agli aspetti trattati nelle parti I e II della relazione di valutazione non abbiano interessi finanziari o personali potenzialmente in grado di inficiarne l'imparzialità. Dette persone compilano ogni anno una dichiarazione sui loro interessi finanziari.
2. Gli Stati membri garantiscono che la valutazione sia effettuata congiuntamente da un numero ragionevole di persone che posseggono collettivamente le qualifiche e l'esperienza necessarie.
3. Alla valutazione partecipa almeno un non addetto ai lavori.

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

Non dimentichiamo, tuttavia, che la competenza dei CE, attribuita da ultimo dal D.M. 8 Febbraio 2013, non è limitata solo alla valutazione degli studi farmacologici, ma riguarda anche studi aventi ad oggetto altre tipologie d'indagine (genetica, dispositivi medici, interventi chirurgici, procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive, prodotti alimentari,...) ed altre tipologie di studi (osservazionali).

Inoltre, il Regolatorio relativo alle indagini cliniche con dispositivi medici considera ogni CE a sé stante e non contempla un CE coordinatore e CE dei centri satelliti.

Anche la Normativa del Garante Privacy richiama nelle sue autorizzazioni relative alla ricerca i CE *territorialmente competenti*.

VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI LE CRITICITA'

La drastica riduzione dei CE ha costituito uno strumento propedeutico al Regolamento europeo, con l'obiettivo di:

- Maggiore omogeneità**
- Processi di accreditamento e formazione**
- Diminuzione dei costi**

**VERSO IL REGOLAMENTO EUROPEO: IL PUNTO DI VISTA DEI COMITATI ETICI
LE CRITICITA'**

Si vuole cancellare drasticamente l'esperienza e le competenze sviluppatesi negli anni dei CE, anche se recentemente rinnovati?

Vogliamo disperdere questo importante patrimonio?

Perché non cogliere, invece, l'occasione per costruire insieme delle “Buone Pratiche di valutazione degli studi”, per cercare di definire criteri rigorosi condivisi tra i CE, su cui rilasciare i pareri, quali dettami da tradurre, una volta elaborati, in indicazioni normative, nuove GCP delle “Ethic Committee's Opinions”?

10) Quale impatto sulla ricerca indipendente?

Considerando (81)

Per quanto riguarda la direttiva 2001/20/CE, l'esperienza dimostra inoltre che gran parte delle sperimentazioni cliniche è condotta da promotori non commerciali, i quali spesso dipendono da finanziamenti provenienti, in tutto o in parte, da fondi pubblici o associazioni di beneficenza. (???) Al fine di sfruttare al massimo il prezioso contributo di tali promotori non commerciali e incentivare ulteriormente le loro ricerche, senza tuttavia compromettere la qualità delle sperimentazioni cliniche, gli Stati membri dovrebbero adottare apposite misure per incentivare le sperimentazioni cliniche condotte da tali promotori non commerciali.

Solo in questo «considerando» viene citata la sperimentazione indipendente e la raccomandazione agli Stati Membri di provvedere alla loro incentivazione.

Appare curioso che si faccia riferimento a finanziamenti provenienti da fondi pubblici o da associazioni di beneficenza, quando in realtà i finanziamenti sono per lo più provenienti dall'industria...(d'altra parte solo l'Italia ha il D.M. 17.12.2004 sulla ricerca indipendente).

AL NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
LE CRITICITA'

- **Il Regolamento non opera distinzioni tra ricerca profit e no profit....o meglio tra ricerca a promotore profit e ricerca a promotore no profit.**
- **Pertanto, non «fa sconti» ai promotori no profit in merito alle modalità di richiesta di autorizzazione, di documentazione da produrre (vedere gli Allegati al Regolamento), in materia di farmacovigilanza, per gli aspetti assicurativi, per il monitoraggio...salvo riservare ai promotori no profit le «sperimentazioni a basso livello d'intervento», che possono prevedere modalità snelle in tema di monitoraggio determinate dagli stessi promotori, in tema di assicurazione, di consenso informato,...**

**NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
LE CRITICITA'
Conclusioni/Considerazioni**

Diverse norme dovranno essere modificate (tra cui il D.M. 17.12.2004 sulla ricerca indipendente) e altre dovranno essere introdotte coerentemente con il Regolamento.

Il Regolamento è direttamente e automaticamente applicabile negli SM senza necessità di recepimento, ma come verrà reso applicabile e operativo soprattutto per gli ambiti a regolamentazione locale (legale rappresentante, sistema assicurativo, privacy ...??)

Secondo l'art. 94, comma 1, *“Gli Stati membri stabiliscono il regime sanzionatorio applicabile alle violazioni del presente regolamento e adottano tutte le misure necessarie per garantirne l'effettiva applicazione. Le sanzioni sono efficaci, proporzionate e dissuasive.”...*

**NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
LE CRITICITA'**

Conclusioni/Considerazioni

Tempistiche sempre più stringenti

I CE satelliti scompariranno?

I promotori no profit sapranno seguire le nuove modalità di processo?

Sapranno tutti gli attori coinvolti far fronte alle novità introdotte dal Regolamento?

L'attuale OsSC, che potrebbe rappresentare un importante strumento di governo della ricerca, verrà mantenuto senza confliggere con il divieto della duplicazione dei sistemi informativi posti dal Regolamento? Costituirà un'interfaccia tra il Promotore e l'AC, tra il CE e l'AC? Sarà modificato rispetto alla versione attuale, affinché gli obiettivi posti dal Regolamento, (di snellimento delle procedure, di efficienza dei sistemi di autorizzazione...) non siano vanificati?

Le Regioni sono particolarmente assenti nel dibattito sui CE. Eppure la normativa attribuisce ad esse la competenza in merito al riordino e alla organizzazione dei CE regionali.....

**NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
LE CRITICITA'
Conclusioni /Considerazioni**

**...ma, soprattutto, i soggetti/pazienti cosa pensano del Regolamento?
Ne sono stati informati?**

NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
LE CRITICITA'

Grazie
per l'attenzione!