

CERIDAP

RIVISTA INTERDISCIPLINARE SUL
DIRITTO DELLE
AMMINISTRAZIONI PUBBLICHE

Estratto

FASCICOLO

4 / 2020

OTTOBRE - DICEMBRE

L'emergenza sanitaria Covid-19: l'impatto della decretazione d'urgenza sulla sperimentazione di farmaci ad uso compassionevole

Elisa Bellomo

Il lavoro mira ad illustrare le deroghe apportate dal d. l. 18/2020 (Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19) all'architettura giuridica delle responsabilità dei principali attori delle sperimentazioni cliniche di farmaci ad uso compassionevole a fronte dell'istituzione di un Comitato Etico Unico Nazionale e dell'enucleazione di nuove competenze in capo ad AIFA. In attesa del vaccino, l'uso compassionevole di farmaci, come si vedrà, rappresenta, allo stato attuale, quasi l'unica strada percorribile dalle attività sanitarie di tutto il mondo a contrasto del SARS-Cov-2 cui può riconoscersi il merito di creare un'inedita «rilevanza scientifica» da parte della comunità scientifica mondiale.

[The Covid-19 health emergency: the impact of emergency decrees on the testing of compassionate drugs] The article outlines the exemptions made by d. 18/2020 (Measures to strengthen the National Health Service and economic support for families, workers and businesses related to the epidemiological emergency by COVID-19) to the legal architecture of the responsibilities of principal actors behind clinical trials of drugs for compassionate use in the wake of the establishment of a Unique National Ethics Committee and the devising of new expertise in charge of AIFA. While waiting for the vaccine, the compassionate use of drugs, as we will see, is at present almost the only viable path of health activities around the world against SARS-Cov-2 which can be credited with creating an unprecedented 'scientific relevance' by the world scientific community

1. La sperimentazione dei medicinali al tempo dell'emergenza sanitaria Covid-19: focus sul trattamento *off-label*

L'emergenza epidemiologica da Covid-19 sta imponendo ai sistemi sanitari, su scala globale^[1], di affrontare una sfida su un terreno inedito. Infatti, la comunità scientifica internazionale, posta di fronte al rapido diffondersi di una pandemia su dimensione planetaria^[2], è coralmente chiamata a individuare terapie farmacologiche sperimentali, in una lotta impetuosa contro il tempo, affinché si possa fronteggiare l'impatto drammatico di un contagio tanto sul piano sanitario che economico.

In attesa di un vaccino contro il Covid-19 la speranza di contrastare questo sconosciuto virus si è riposta nelle sperimentazioni^[3] di alcuni farmaci^[4] già in commercio per il trattamento di malattie diverse. Contestualmente, la decretazione d'urgenza, come oltre si approfondirà, ha previsto, per l'arco temporale di vigenza dell'emergenza, deroghe alle disposizioni ordinarie in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche rappresentando un inedito sodalizio tra strumenti della politica e quelli della scienza medica. Come oltre si vedrà, il d. l. 18/2020, potenziando le misure a sostegno della sperimentazione, ha istituito un Comitato Etico Unico Centrale, a livello nazionale, chiamato a valutare, centralmente ed unitariamente, l'eticità delle sperimentazioni farmaceutiche intraprese nelle aziende ospedaliere italiane, che dialoga in modo del tutto nuovo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) cui spetta l'onere di creare una banca dati di conoscenze scientifiche in tempo reale.

Il quadro attuale incornicia l'interessante bilanciamento di interessi tra l'esigenza del progresso della scienza farmacologica di semplificare le maglie delle procedure di autorizzazioni alla conduzione della ricerca e la garanzia del rispetto del principio di autodeterminazione della persona^[5] quale elemento fondante l'eticità di qualsiasi sperimentazione. Lo stato emergenziale, come si vedrà oltre, ha indotto il Governo a potenziare il ruolo di organi collegiali (Comitato Etico Unico) e di AIFA centralizzandone il ruolo quasi a voler tutelare, ancor di più, l'eticità del metodo di conduzione sperimentale della ricerca che, dinnanzi all'emergenza sanitaria, potrebbe venire più facilmente minacciato dall'ansia di

dover provvedere a salvare vite umane su scala globale.

Il Governo, a garanzia di eticità nella conduzione della sperimentazione farmacologica, ha elaborato una nuova funzione di controllo in «collaborazione» tra AIFA e Comitato Etico Unico affinché sia permesso l'uso compassionevole di farmaci sotto scrutinio di organi pubblici adibiti a controllarne l'eticità e il rischio per la salute sull'uomo dinnanzi a quello ugualmente terribile di perdita di vita umana.

Quanto sopra esposto assume ancor più rilievo se si pensa che proprio questo tipo di accesso (c.d. «*precocce*») costituisce attualmente l'unica strada percorribile per contrastare l'epidemia di Covid-19^[6].

Il lavoro si concentra altresì sull'incisione derogatoria del d. l. n. 18/2020 nell'architettura giuridica delle responsabilità dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni *off-label* - come disciplinate dal d. lgs. n. 200/2007^[7] - di cui costituiscono attori essenziali il promotore dello studio^[8], lo sperimentatore, e Comitati etici delle strutture sanitarie presso cui si conducono le attività di sperimentazione nelle sperimentazioni *off-label*.

Da quest'ultimo punto si può iniziare trattando il concetto di rischio nell'utilizzo di farmaci sconosciuti sull'uomo.

2. Gestione del rischio sanitario e sicurezza delle cure

Il tema della gestione del rischio sanitario è strettamente connesso con quello della sicurezza delle cure. Con un recente arresto giurisprudenziale, il giudice amministrativo ha affermato che «*il risk management fa assumere al diritto alla salute una dimensione nuova preventiva e prospettica verso il futuro, e non più solo riparatoria, retrospettiva, che guarda al ristoro dei danni subiti dall'evento*»^[9]. La coesistenza tra la pianificazione pubblicistica e gli strumenti di natura civilistica a ristoro dei danni subiti dai pazienti per responsabilità medica, di cui si tratterà più approfonditamente, fa assumere altresì al diritto alla salute la portata condizionata dall'esercizio di pubblici poteri. Questa nuova connotazione si affianca, all'opposto, a quella che pretende un'astensione dell'intervento pubblico, a garanzia del principio di autodeterminazione del singolo nel sottoporsi a qualsiasi trattamento sanitario salvo che in casi eccezionali non sia la legge a prevederlo per fini costituzionalmente previsti.

Con l'art. 1 della l. n. 24/2017 («*Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*»), nota come legge Gelli, il legislatore ha sancito la correlazione tra gestione del rischio sanitario e la sicurezza delle cure, definendo quest'ultima come elemento costitutivo del diritto alla salute, perseguito nell'interesse dell'individuo e della collettività. La sua realizzazione si raggiunge sia mediante l'insieme delle attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie, sia tramite l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative. L'ultimo intervento normativo ha, quindi, segnato un'ulteriore fondamentale tappa nella storia della responsabilità medica: pur considerando il rischio come elemento intrinseco dell'attività, si stabilisce infatti che possa essere prevenuto e gestito dalle strutture sanitarie e sociosanitarie, pubbliche e private, e da tutto il personale, compresi i liberi professionisti che vi operano in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale. Se l'assunto vale in ambito di gestione per così dire ordinaria delle attività sanitarie, occorre dunque analizzare ora come tale principio si declini nella materia specifica di regolamentazione delle sperimentazioni di farmaci. Il rischio da somministrazione del farmaco sperimentale costituisce l'elemento in forza del quale il medico valuta l'opportunità e l'eticità della conduzione dello studio. L'assunto discende dall'art. 3 del d.lgs. n. 200/2007 «*Attuazione della Direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali*», che, richiamando l'art. 8 della Dichiarazione di Helsinki, prevede che si possa iniziare o proseguire la somministrazione solamente nel caso in cui i benefici ipotizzati giustifichino i rischi, poiché la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti deve pur sempre prevalere sugli interessi della scienza e della società.

Spetta dunque in primo luogo al medico vagliare la «rilevanza» o meno della sperimentazione, da intendersi come una valutazione fondata sul bilanciamento di interessi tra rischio assunto dai soggetti e progresso scientifico^[10]. La legge fa infatti ricadere sullo sperimentatore principale le responsabilità derivanti dalla conduzione della sperimentazione a partire dal momento in cui è formulata l'autorizzazione avanzata alla Direzione Generale di un'azienda sanitaria.

In secondo luogo, il medico è tenuto a mantenere tale bilanciamento sotto la luce prospettica dell'eticità dello studio, costantemente al vaglio del Comitato etico^[11], cui spetta il compito di fornire un parere favorevole, di natura vincolante, per l'autorizzazione dello studio, rilasciato sulla base della documentazione presentata dal promotore dello studio, soggetto pubblico o privato.

L'analisi della valutazione del rischio spetta quindi sia al promotore dello studio, che allo sperimentatore, che infine a un organo collegiale indipendente. La valutazione della sicurezza finale delle cure oltre a essere fondamentale nella fase iniziale, riveste importanza anche nel corso della conduzione dello studio, in cui possono verificarsi eventi avversi più o meno gravi, dinnanzi ai quali lo sperimentatore e il promotore dello studio sono obbligati a fermarsi, valutando l'opportunità di una prosecuzione.

3. L'individuazione delle cause del rischio da sperimentazione di medicinale: pericolosità dell'attività o del prodotto

L'individuazione della fonte del rischio da sperimentazione di medicinale non è di facile approdo.

Il Codice europeo dei medicinali per uso umano - adottato con d. lgs. n. 219/2006 recante attuazione della Direttiva 2001/83/CE - disciplina l'immissione in commercio dei medicinali per uso umano, il regime autorizzatorio, l'importazione, nonché le linee guida di buona fabbricazione, etichettatura, contenuto del foglio illustrativo, farmacovigilanza, e conseguenti sanzioni previste in caso di violazioni di tali norme. Mentre, il d.lgs. 200/2007 racchiude la disciplina sul procedimento sperimentale interventistico, il Codice sopra citato stabilisce solo precise regole di etichettatura, a garanzia sia della tutela del soggetto a cui sono somministrati, sia della tracciabilità del medicinale, consentendone l'identificazione e la correlazione tra farmaco e studio. Inoltre, è previsto che il rischio legato all'utilizzazione del medicinale possa essere connesso alla sua qualità, sicurezza o efficacia per la salute del paziente o per quella pubblica.

Il concetto di rischio connesso alla somministrazione in generale di un medicinale e, più nello specifico, di quello sperimentale, apre una questione definitoria di più

ampia portata, cui è sottesa la seguente domanda: il rischio attiene esclusivamente al medicinale – nel senso di «prodotto pericoloso» - oppure si estende fino alla sperimentazione e di produzione del medicinale, comportando una «pericolosità intrinseca dell'attività» ?

A questo interrogativo si ricollega un ulteriore problema, e cioè a quale titolo il promotore della sperimentazione potrebbe essere chiamato a rispondere per danni cagionati ai pazienti arruolati nello studio.

Partendo dalla prima delle due tesi, secondo cui la sperimentazione clinica costituirebbe un'attività di per sé pericolosa, occorre muovere dalla qualifica di attività pericolose, contenuta nel Codice civile, in cui la giurisprudenza ha ricompreso *«le attività che sono qualificate tali dalla legge di pubblica sicurezza o da altre leggi speciali, con quelle attività che per la loro stessa natura o per le caratteristiche dei mezzi adoperati comportino la rilevante possibilità del verificarsi di un danno per la loro spiccata potenzialità offensiva»*^[12].

Di recente la Corte di Cassazione^[13] ha statuito che, pur considerato che tutte le attività umane contengono in sé un grado più o meno elevato di pericolosità per coloro che le esercitano, al fine di individuare una responsabilità per la conduzione di attività pericolose in capo all' esercente, occorre sempre distinguere tra «pericolosità della condotta e pericolosità dell'attività».

Nel primo caso si tratterebbe di un'attività normalmente innocua, che assume i caratteri della pericolosità solo se appunto condotta da parte dell'operatore, con modalità imprudenti o negligenze, idonee a produrre danni ai sensi dell'art. 2043 c.c.; la seconda è invece un'attività di per sé intrinsecamente e potenzialmente dannosa per l'alta percentuale di danni che può provocare, in ragione della sua natura o della tipologia di mezzi adoperati.

In alcune occasioni, con riferimento alla produzione e alla commercializzazione di emoderivati, ossia di farmaci contenenti gammaglobuline umane e destinati all'inoculazione nell'organismo umano, la giurisprudenza ha affermato che *«costituisce attività dotata di potenziale nocività intrinseca, con conseguente configurabilità della responsabilità solidale del fornitore delle componenti dell'emoderivato e del produttore finale del farmaco ai sensi dell'art. 2050 c.c. in caso di contagio del virus della epatite di tipo C causato dalla profilassi antitetanica immunoglobulina»*^[14].

Ancor più in generale, l'attività stessa di importazione e commercializzazione dei

farmaci è stata classificata «attività pericolosa ai sensi dell'art. 2050 c.c., in quanto caratterizzata dalla probabilità statistica di eventi dannosi e dalla gravità dei danni ragionevolmente prevedibili. A tale attività è, infatti, connaturale un' apprezzabile potenzialità lesiva come si evince, peraltro, dalla particolare attenzione manifestata dal legislatore che ha destinato alla materia un articolato complesso di norme, volte a garantire la pubblica salute ed incolumità»^[15].

Dunque, laddove si propendesse per qualificare l'attività di sperimentazione del farmaco come «pericolosa», anche la responsabilità del promotore andrebbe ricompresa nella disciplina di cui all'art. 2050 c.c. In caso di produzione di danno ai soggetti coinvolti nello studio sperimentale, il promotore - società, istituzione o organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione sarebbe chiamato a dimostrare di avere adottato tutte le misure idonee ad evitare quel danno, sebbene si sia ugualmente verificato. L'assimilazione della sperimentazione clinica a un'attività pericolosa si fonderebbe quindi principalmente sull'assunto che si tratti, per definizione, di una pratica i cui effetti sono ignoti o comunque ancora non sufficientemente conosciuti, essendo di per sé diretta a conoscere le reazioni del corpo umano sottoposto a un determinato trattamento o farmaco. La pericolosità dipenderebbe, in particolare, dalla carenza di cognizioni scientifiche nel tempo in cui la sperimentazione è intrapresa, conoscenze che si vogliono appunto acquisire tramite l'attività di ricerca. Questa tesi tutelerebbe maggiormente il paziente danneggiato dal coinvolgimento nello studio: in primo luogo per l'assenza di limitazioni alla responsabilità in capo al promotore, fermo restando l'unico limite rinvenibile nell'intervento di un fattore esterno, ovvero il caso fortuito, che attiene alla modalità di causazione del danno, o consistere nel fatto dello stesso danneggiato, come specificato anche dal giudice di legittimità; in secondo luogo, poiché varrebbe il termine quinquennale di prescrizione dell'azione di richiesta di risarcimento danni.

In generale, la giurisprudenza propende per una maggiore tutela del paziente. Un esempio è dato dall'art. 39 d.lgs. 219/2006, che sancisce espressamente il non venire meno della responsabilità civile e penale del fabbricante e di colui che mette in commercio il farmaco autorizzato. L'art. 2050 c.c. individua inoltre la responsabilità in capo all'impresa farmaceutica persino quando sia stata autorizzata a immettere un farmaco in commercio e abbia ottemperato alla

normativa vigente. Questo principio vale a maggior ragione nel caso in cui il farmaco autorizzato per un trattamento venga utilizzato per cure nuove o diverse o in un quantitativo difforme dalla prescrizione.

La tendenziale ricerca verso la massimizzazione della tutela del paziente arruolato è utile anche a superare un eventuale temperamento della responsabilità in capo al promotore, data dall'enucleazione del concetto di «rischio da sviluppo». Il termine racchiude l'idea secondo cui solo successivamente alla commercializzazione di un prodotto, e alle scoperte scientifiche o agli sviluppi della tecnica, si può assistere a un incremento dei livelli di sicurezza, il che comporta l'esclusione di responsabilità per danni connessi a effetti collaterali non gestibili nel momento poiché, appunto, non ancora conosciuti.

Analizzando ora la seconda delle due tesi, secondo la quale il rischio dipenderebbe non dall'esercizio di un'attività pericolosa ma direttamente dal medicinale sperimentale, occorre soffermarsi sul diverso concetto di: difetto del prodotto. Come già visto, il farmaco è un prodotto la cui utilizzazione può comportare dei rischi, controbilanciati dall'utilità e dai benefici per la collettività. Laddove si analizzi la disciplina partendo dal concetto di medicinale sperimentale come prodotto potenzialmente "difettoso", e come tale producibile di danno, non può non considerarsi il d.lgs. 206/2005 («*Codice del consumo*»), che contiene la definizione di «prodotto difettoso». E' tale quello che non offre la sicurezza che ci si può legittimamente attendere tenuto conto di tutte le circostanze tra cui: a) il modo in cui il prodotto è stato messo in circolazione, la sua presentazione, le sue caratteristiche palesi, le istruzioni e le avvertenze fornite; b) l'uso al quale il prodotto può essere ragionevolmente destinato e i comportamenti che, in relazione ad esso, si possono ragionevolmente prevedere; c) il tempo in cui il prodotto è stato messo in circolazione. A chiusura, l'art. 117 Cod. Cons. afferma che il prodotto è difettoso se non offre «la sicurezza offerta normalmente dagli esemplari della medesima serie». Tuttavia, l'art. 120 impone al danneggiato (che nel caso di specie il paziente coinvolto nello studio) l'onere di provare tre elementi: il difetto del prodotto; il danno e la connessione causale tra difetto e danno. L'utilizzatore è onerato della dimostrazione che il prodotto non offrì la sicurezza che ci si poteva legittimamente attendere, tenuto conto di tutte le circostanze, tra le quali le modalità di immissione nel mercato, la sua presentazione, le informazioni e le istruzioni allegate (art. 117 Cod. Cons.).

La responsabilità da prodotto difettoso ha quindi natura «presunta», e non oggettiva, poiché prescinde dalla colpevolezza del produttore, a cui spetta, ai sensi dell'art. 118 Cod. Cons., «provare i fatti che possono escludere la responsabilità», fornendo nel caso la dimostrazione che il difetto non esistesse nel momento in cui il prodotto veniva messo in circolazione, o che all'epoca non fosse riconoscibile in base allo stato delle conoscenze tecnico-scientifiche.

Dall'analisi giurisprudenziale e normativa sembra dunque che il rischio afferente alla conduzione di una sperimentazione interventistica connoti intrinsecamente l'attività stessa piuttosto che il prodotto, la quale può quindi essere qualificata dal punto di vista civilista come “pericolosa”, con le conseguenze analizzate in termini di responsabilità.

4. Architettura giuridica delle responsabilità dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche

Fermo restando, come visto, che il diritto del paziente alla tutela della propria integrità fisica e psichica, nel corso della sperimentazione clinica, è rafforzato dalla connotazione di pericolosità dell'attività ai sensi dell'art. 2050 c.c., l'onere di provare di «avere adottato tutte le misure idonee ad evitare il danno» ricade sull'«esercente l'attività» posto che è noto che è chiamato a rispondere chiunque cagiona il danno.

Dunque, occorre individuare il soggetto che causa il danno, un problema di non poco riguardo se si pensa ad un'attività così complessa come quella sperimentale. Come si è accennato precedentemente, sono diversi i soggetti che svolgono attività nella conduzione della sperimentazione, tra cui: il promotore, lo sperimentatore (che può coincidere con il promotore), il Comitato etico, e infine il legale rappresentante della struttura sanitaria presso cui è condotta la sperimentazione, che può coincidere con il promotore nell'ipotesi in cui sia lo stesso ente ad assumere l'iniziativa dello studio per le proprie finalità di ricerca.

La disciplina sopra esaminata deve essere interpretata in combinato disposto con l'art. 7 della legge Gelli, che sancisce la regola secondo cui le strutture di cura sono chiamate a rispondere nei confronti del paziente delle condotte dolose e colpose degli operatori dei quali si avvalgono nell'adempimento della propria obbligazione, ai sensi degli artt. 1218 e 1228 c.c.

Analogamente a una qualsiasi ipotesi di responsabilità sanitaria, nel caso in cui la lesione lamentata risulti causalmente riconducibile a una carenza organizzativa della struttura, questa potrà essere chiamata a rispondere per responsabilità contrattuale diretta, ai sensi dell'art. 1218 c.c., in virtù della mancanza di un ambiente e di attrezzature idonei a garantire la sicurezza delle cure. L'Azienda ospedaliera dovrà invece essere chiamata a rispondere, ai sensi dell'art. 1228 c.c., per tutti quei casi in cui il danno sia riconducibile al negligente operato dei medici coinvolti nello studio, ossia dello sperimentatore e dei collaboratori^[16].

Ci si può ancora domandare quale rapporto si instauri tra il titolo contrattuale imposto ex lege, ai sensi dell'art. 7 della legge Gelli, e l'asserita natura pericolosa dell'attività sperimentale. Un'ipotesi interpretativa potrebbe essere quella secondo cui nell'ambito dell'attività sperimentale, lo sperimentatore dovrà fornire la prova di avere adottato tutte le misure idonee a evitare il danno, affinché il comportamento tenuto sia valutato secondo il parametro della diligenza, rapportato al grado di difficoltà in cui è incorso. Dunque, l'onere probatorio che incombe sulla struttura sanitaria potrebbe essere quello previsto dall'art. 1218 c.c., ma adeguato «alla peculiare natura dell'attività svolta».

L'operato dello sperimentatore sarebbe così da valutarsi alla luce della normativa specifica: ai sensi dell'art. 3, comma 7, del d.lgs. 200/2007, infatti, «le cure mediche prestate ai soggetti in sperimentazione e le decisioni di natura medica prese nel loro interesse ricadono sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato». Il legislatore ha inoltre previsto che la sperimentazione sia condotta in conformità al protocollo, approvato preventivamente dal Comitato etico. Anche in questo caso sarebbe la struttura sanitaria a dover rispondere per i danni causati dallo sperimentatore, eccezion fatta per l'azione di rivalsa dell'Azienda nei confronti del medico, limitata tuttavia ai soli casi di dolo o colpa grave. Il problema che si solleva porta a chiedersi se l'osservanza delle norme di buona condotta clinico-assistenziale, affiancata al rispetto del protocollo, sia sufficiente per escludere, non tanto la colpevolezza del medico, ma la gravità della stessa ai fini di un efficace esercizio dell'azione di rivalsa da parte della struttura.

Verosimilmente, una volta ottenuta l'approvazione del protocollo da parte del Comitato Etico il medico difficilmente può cogliere una pericolosità non colta precedentemente e quindi allo sperimentatore può essere imputata una responsabilità solo mancato rispetto dell'applicazione delle disposizioni

contenute nel protocollo approvato.

Difficilmente lo sperimentatore può essere chiamato a rispondere per danni cagionati da vizi del protocollo salvo che egli abbia ommesso di evidenziare vizi nello stesso che avrebbero dovuto essere identificati adottando la diligenza richiesta nell'attuazione dello stesso. In sede di regresso, al medico potrebbe essere imputata la grave negligenza della mancanza di segnalazione degli eventi avversi che discende da un obbligo contrattuale tra promotore e sperimentatore stesso. Dunque, in questo specifico caso, la struttura potrebbe rispondere dell'art. 1228 c.c. nei confronti dello sponsor, decidendo anche di rivalersi nei confronti del medico, nel caso il promotore dimostrasse che l'aggravamento del danno per il paziente, o il patimento, o persino l'evento infausto della morte, si sarebbe potuto evitare attraverso l'adempimento diligente dell'obbligazione di cessare immediatamente la conduzione della sperimentazione o di segnalare il manifestarsi di eventi avversi.

Alla luce di questa ricostruzione, si potrebbe concludere che la struttura sanitaria sia fortemente responsabilizzata laddove intenda accettare di far condurre e svolgere sperimentazioni.

Tuttavia, rispetto al quadro configurato nelle linee essenziali, occorre aggiungere una riflessione sulle responsabilità del Comitato etico, chiamato per legge a pronunciarsi preventivamente rispetto all'attivazione di uno studio sperimentale, a cui spetta un'imprescindibile attività propedeutica di analisi e valutazione della liceità che si racchiude in un parere vincolante ed obbligatorio.

5. Il contesto normativo dell'uso compassionevole e *off-label* dei farmaci e la diretta responsabilità del medico

Il ricorso precoce al farmaco può avvenire nel rigoroso rispetto delle stringenti condizioni previste con l. n. 648/1996 23 («*Conversione in legge del d.l. n. 536/1996, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996*»), e ai sensi del d. m. 7 settembre 2017 («*Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, per quanto più strettamente concerne l'uso compassionevole dei farmaci*»).

Prioritariamente, il legislatore ha considerato l'incidenza economica dell'uso *off-*

label del farmaco sul Servizio Sanitario Nazionale, tanto che la l. n. 648/1996 è stata emanata proprio con il fine principale di limitare e razionalizzare la spesa pubblica conseguente all'erogazione di farmaci per indicazioni terapeutiche diverse da quelle espressamente autorizzate. Per questo è stato introdotto il concetto di «insussistenza di valida alternativa terapeutica», che costituisce la condizione in forza della quale il SSN può sostenere il costo per il rimborso di un farmaco inserito nella cosiddetta «*Lista 648*», prevista dalla medesima legge. Solo con l'entrata del successivo d.lgs. n. 23/1998, convertito con modificazioni dalla l. n. 94/1998, sono stati disciplinati altri peculiari aspetti di modalità di assunzione del farmaco e connessa responsabilità del medico. Infatti, proprio nell'ambito dell'uso compassionevole dei farmaci, è stringente il nesso tra le prescrizioni farmacologiche «fuori etichetta» e la discrezionalità tecnica dei medici nel valutare, secondo scienza e coscienza, la terapia ritenuta quale ultima possibilità salva vita a dispetto dell'assunzione di altrettanti elevati rischi sulla salute. In mancanza di un preventivo rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco, specificatamente finalizzato a verificarne e accertarne la sicurezza per i potenziali destinatari, la potenzialità del rischio diventa di gran lunga superiore.

Nel dettaglio, l'art. 3 comma 2 del d.lgs. n. 23/1998 ha previsto che, a fronte della generalità dei casi in cui il medico deve attenersi alle modalità e alle vie di somministrazione proprie dei singoli farmaci (secondo quanto previsto dall'A.I.C. dei medesimi), in situazioni più specifiche egli possa prescriberne al paziente anche un impiego *off-label*, purché «*ritenga, in base ad elementi obiettivi, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia consolidato e conforme a linee guida o lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale*».

La norma ha quindi sostanzialmente ed espressamente previsto che tale possibilità rientri nella discrezionalità di scelta della terapia farmacologica da parte del medico, purché su questa «esista un minimum di evidenza scientifica», anche se non autorizzata e indipendentemente dal suo inserimento nella *Lista 648* dei farmaci *off-label* rimborsati dal SSN. Soffermandosi sul tema delle cure tempestive non erogabili dal servizio pubblico, con un arresto giurisprudenziale, la Corte di Cassazione ha riconosciuto che «*il diritto alla fruizione di prestazioni*

*sanitarie a carico del Servizio sanitario, garantito dalla Costituzione e dall'art. 35 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea, in favore di un numero quanto più ampio possibile di fruitori, deve dunque essere accertato sulla base dei seguenti criteri: a) le prestazioni richieste devono presentare, per specifiche condizioni cliniche o di rischio, evidenze scientifiche di un significativo beneficio in termini di salute, a livello individuale o collettivo, validate da parte della comunità scientifica; b) l'appropriatezza, che impone che vi sia corrispondenza tra la patologia e il trattamento secondo un criterio di stretta necessità, tale da conseguire il migliore risultato terapeutico con la minore incidenza sulla qualità della vita del paziente; c) l'economicità nell'impiego delle risorse, che richiede di valutare la presenza di altre forme di assistenza, meno costose ma di efficacia comparabile, volte a soddisfare le medesime esigenze ed erogabili dalle strutture pubbliche o convenzionate»^[17]. Dunque, il medico, nel caso di somministrazione *off-label* di farmaci, si assume la responsabilità di prescrivere gli stessi come ultima via per la sopravvivenza del paziente, previa personale valutazione circa l'esistenza di evidenze scientifiche e un significativo beneficio in termini di salute, nonché l'appropriatezza del trattamento con medicinale *off-label* rispetto alla patologia secondo un criterio di stretta necessità. Il tema ha al centro il concetto di «evidenza scientifica» che già di per sé solleva già un primo ordine di problema, riguardante la definizione del grado o livello di «evidenza scientifica» che gli studi debbano avere per autorizzare l'uso *off-label* di un farmaco e di cui oltre si tratterà.*

Le ulteriori condizioni che contingentano l'accesso precoce ai farmaci sono espressamente previste nel D.M. 7 settembre 2017: per uso compassionevole per pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano altre valide alternative terapeutiche; quando il paziente non può essere incluso in una sperimentazione clinica; ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa.

In questi casi tipizzati, il profilo autorizzativo di utilizzo sperimentale del farmaco retrocede per fare prioritariamente spazio all'attuazione del principio della tutela della vita e al maggior sforzo possibile per salvarla. L'ordinamento consente, quindi, un accesso agevolato a farmaci sottoposti a sperimentazione che, in ragione della loro indispensabilità e non sostituibilità nel caso di specie, sono però

somministrati, come visto, sotto la diretta responsabilità del medico.

Merita soffermarsi, seppur brevemente, sull'aspetto dell'assunzione della diretta responsabilità del medico poiché rappresenta uno degli elementi caratterizzanti l'uso compassionevole e *off-label* dei farmaci costituendo un ribaltamento degli ordini di fattori nell'architettura della responsabilità, analizzata nei tratti essenziali nel paragrafo precedente, che, invece, ordinariamente ricade tendenzialmente sul promotore, facendo subentrare quella del medico e della struttura sanitaria solo in una fase successiva nel corso della conduzione dello studio.

D'altronde, in caso di somministrazione per uso compassionevole del farmaco, la procedura amministrativa viene attivata non su iniziativa del promotore, che solitamente individua il centro sperimentale di conduzione dello studio, bensì direttamente dal medico, laddove a suo unico giudizio «*non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche*». È sempre il medico a dover sottoporre all'attenzione del Comitato etico^[18] competente la documentazione contenente le seguenti indicazioni: a) motivazione clinica della richiesta; b) schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività di somministrazione; c) grado di comparabilità dei pazienti arruolabili; d) dati pertinenti relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all'efficacia; e) modello di consenso; f) dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale; g) dichiarazione di assunzione personale di responsabilità del medico.

Mentre ordinariamente il Comitato Etico fornisce un parere allo studio previa acquisizione dell'autorizzazione di AIFA; in questo caso, il parere del Comitato Etico del centro presso cui il farmaco *off-label* verrà somministrato dovrà essere trasmesso, entro tre giorni, ad AIFA. Senza che sia necessaria una preventiva autorizzazione dell'Autorità, il farmaco può essere gratuitamente dalla casa farmaceutica al centro sperimentale potendo AIFA intervenire con un controllo successivo sospendendo o vietando l'impiego del medicinale se ritenuto lesivo o ad elevato rischio sulla tutela della sicurezza dei pazienti.

Contrariamente alla procedura ordinaria di sperimentazione di farmaci autorizzati, il procedimento in questo caso parte dal basso, poiché è l'iniziativa di un medico o di un gruppo di medici a dare avvio all'attività dei Comitati etici competenti – e non di un promotore come una società farmaceutica – e a

sottoporre a valutazione lo studio ad AIFA.

Ogniqualvolta si attui l'accesso precoce al farmaco, alla variazione dello schema di regolazione dell'attuazione della conduzione sperimentale di un farmaco è connesso il capovolgimento dell'architettura giuridica delle responsabilità in capo ai soggetti coinvolti. Infatti, l'ordinamento giuridico ammette la somministrazione di un farmaco, non previamente autorizzato al commercio, o non autorizzato per l'uso che si intende sperimentare, ad uso salva vita quando la distanza temporale tra l'attuazione della pratica clinica e l'ottenimento dell'autorizzazione a seguito del procedimento previsto per legge possa essere, in mancanza di alternativa terapeutica, fatale per il paziente.

L'inversione degli ordini dei fattori induce a ritenere che il verificarsi di un evento dannoso connesso causalmente all'uso *off-label* di un farmaco può configurare la colpa, non per l'uso *off-label* in sé, ma per il verificarsi di un possibile errore, valutabile caso per caso. Infatti, quando nell'esercizio del diritto della libertà terapeutica il medico opta per l'uso *off-label* di un farmaco, egli «opera per una scelta puntuale dalla quale potrebbe scaturire una precisa responsabilità». Nella sua decisione, il medico dovrebbe avvalersi di alcune linee guida, di cui si fa espressa menzione all'art. 5 della legge Gelli, elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati, nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute. Tuttavia, questo potenziale e utile strumento del medico, nonché possibile parametro di valutazione della sua condotta da parte di un giudice in un'eventuale causa, ancora non esiste.

Dal quadro sopra descritto riemerge l'impatto sul sistema di somministrazione *off-label* dei farmaci della disposizione del Codice penale dell'art. 590-sexies c.p. Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario, introdotta a seguito dell'entrata in vigore della legge Gelli. L'abrogata legge n. 189/2012 sanciva la non imputabilità penale della condotta del medico sorretta da colpa lieve; la norma vigente specifica, invece, che qualora i reati di omicidio colposo e lesioni personali colpose vengano commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene previste dalle generali norme incriminatrici, salvo il caso in cui il reato derivi da imperizia del sanitario che abbia rispettato le linee guida o le buone pratiche cliniche e assistenziali.

L'esimente contemplata dalla legge Gelli, che ha superato la distinzione tra i

diversi gradi di colpa, trova applicazione nelle ipotesi di imperizia e nei casi in cui il sanitario abbia agito nel rispetto delle linee guida accreditate e approvate secondo il disposto dell'art. 5. Applicando il principio alla tematica di cui più strettamente ci si sta occupando, ossia l'uso compassionevole del farmaco, è evidente che il medico potrebbe essere impossibilitato a osservare le linee guida, nel caso non fossero ancora accreditate e approvate nel momento in cui si attua la scelta terapeutica, fondata quindi in quel momento su criteri diversi. Come visto, l'utilizzo compassionevole del medicinale può rientrare o in una sperimentazione per uso terapeutico nominale in base alle sole evidenze scientifiche e non anche nell'ambito di un protocollo o, viceversa, in un uso terapeutico cioè rivolto a più pazienti sulla base di un protocollo clinico definito e identico per tutti.

È quindi chiaro che la condotta del medico che opti per un uso compassionevole non possa essere valutata in base al canone dell'osservanza delle linee guida; un'ipotesi è che, in questo caso, possano piuttosto venire in soccorso le «sole» buone pratiche clinico-assistenziali, previste solo via subordinata dalla legge Gelli. Assume così particolare rilevanza l'analisi del concetto di «evidenza scientifica», posto che, anche nel caso di uso compassionevole del farmaco, si ponga il problema di capire se le buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica possano essere un parametro sufficiente.

Si pensi alla lacuna di un'univoca definizione, a livello internazionale, di buona pratica clinico-assistenziale, che la giurisprudenza ha tentato di colmare, affermando che *«le linee-guida differiscono notevolmente, sotto il profilo concettuale, prima ancora che tecnico-operativo, dalle buone pratiche clinico-assistenziali, sostanziandosi in raccomandazioni di comportamento clinico sviluppate attraverso un processo sistematico di elaborazione concettuale, volto ad offrire indicazioni utili ai medici nel decidere quale sia il percorso diagnostico-terapeutico più appropriato alle specifiche circostanze cliniche [...] e costituiscono il condensato delle acquisizioni scientifiche, tecnologiche e metodologiche concernenti i singoli ambiti operativi [...]». Esse consistono dunque nell'indicazione di standards diagnostico-terapeutici conformi alle regole dettate dalla migliore scienza ed esperienza medica, a garanzia della salute del paziente e costituiscono il condensato delle acquisizioni scientifiche, tecnologiche e metodologiche concernenti i singoli ambiti operativi e quindi qualcosa di molto diverso da una semplice buona pratica clinico-assistenziale»* (Cass. Pen., sez. IV, 22 giugno 2018, n. 47748).

Quindi, al fine di far rientrare nell'alveo di applicabilità della legge Gelli anche la condotta del medico che sottopone il paziente a uso compassionevole di farmaco non autorizzato o autorizzato per indicazioni diverse da quelle applicate al caso di specie, si potrebbe ipotizzare che l'unico parametro di «sapere codificato» in forza del quale poter valutare, da parte del giudice, la condotta del medico è la buona pratica clinica. A chiusura, occorrerebbe altresì domandarsi se la buona pratica clinica sancita a parametro della punibilità o meno del medico dalla legge Gelli sia sovrapponibile alla definizione fornita dal d. lgs. 200/2007 quale insieme «*di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani*». Dal combinato disposto dell'art. 1 del DM e del d. lgs. 200/2007 sembrerebbe in effetti possibile avvicinare concettualmente la buona pratica clinica - da adottarsi in materia di sperimentazioni interventistiche di medicinali - a quella in caso di uso compassionevole. Tuttavia, non si può immaginare che il grado di robustezza dei dati e dei requisiti a sostegno della proceduralizzazione della sperimentazione interventistica sia identica a quella per la conduzione di quella a uso compassionevole: a questo proposito il legislatore prevede che il farmaco utilizzato con altra indicazione terapeutica sia stato almeno sperimentato con studio in fase seconda (con cui si verifica almeno la sicurezza sull'uomo), e che vi siano dati disponibili sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.

6. Emergenza Covid-19: deroghe alla disciplina della sperimentazione *off-label* di farmaci in forza della decretazione d'urgenza

Gli schemi procedurali sopra descritti relativamente all'accesso precoce al farmaco subiscono, come anticipato nell'introduzione, alcune modifiche imposte dalla decretazione d'urgenza per l'impellente necessità di salvare la salute collettiva.

La decretazione d'urgenza prevede l'emanazione di provvedimenti necessitati «che hanno per presupposto un volgere di avvenimenti tale da potere far

oggettivamente ritenere che un interesse pubblico sia esposto ad un pericolo di compromissione irreparabile per cui l'urgenza del provvedere raggiunge tale altezza da divenire necessità»^[19]

Dinnanzi ad imprescindibili esigenze di conservazione dello Stato, il Governo sarebbe così autorizzato ad adottare provvedimenti, appunto dell'emergenza come decreti legge o ordinanze, come se la necessità diventi essa stessa fonte del diritto^[20]. La forza della necessità nel caso dell'emergenza sanitaria Covid-19 ha portato, come noto, ad interventi senza precedenti tra cui, come noto, chiusura di scuole e di università, limitazioni all'esercizio di attività produttive e alla libertà di movimento a tutela della salute individuale e pubblica.

L'emergenza sanitaria, in questi mesi, a livello statale, ha costituito il presupposto per l'emanazione di una serie numerosa di decreti legge in forza, appunto, dell'esistenza della condizione di «straordinarietà e urgenza» sancita all'articolo 77 Cost.

Con la decretazione d'urgenza si è anche derogato alla disciplina ordinaria in tema di sperimentazione di farmaci ad uso compassionevole.

Partendo dal dato oggettivo secondo cui l'uso compassionevole del farmaco in via sperimentale è l'unica via attualmente percorribile in mancanza di vaccino, l'emergenza sanitaria ha imposto un sostanziale ribaltamento tra regola ed eccezione. Anche la sperimentazione dei farmaci è così stata investita dalla decretazione d'urgenza, in particolare con il d. l. n. 18/2020 («*Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da Covid-19*») prevede all'art. 17 (Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica da Covid-19).

Con decreto-legge, limitatamente al periodo di emergenza, e proprio al fine di migliorare la capacità di coordinamento e di analisi delle «evidenze scientifiche disponibili», è affidata ad AIFA la possibilità di accedere a tutti i dati degli studi sperimentali e degli usi compassionevoli dei medicinali anti-Covid-19 oggetto di ricerca presso i centri sperimentali italiani. A differenza delle procedure amministrative ordinarie, la Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA, appositamente istituita, esercitando una sorta di controllo questa volta sì preventivo, è responsabile della valutazione di tutti i protocolli di studio elaborati dai centri sperimentati italiani al fine di testare farmaci ad uso compassionevole.

Inoltre, è previsto un dialogo tra AIFA e il Comitato tecnico dell'Unità di crisi del Dipartimento della Protezione Civile, affinché si istituisca una raccolta dei dati centralizzata sia dei protocolli clinici che delle «*evidenze scientifiche*» acquisite nel tempo relativamente a questo sconosciuto virus. Un ulteriore elemento di differenziazione rispetto a quanto ordinariamente previsto è rappresentato dalla costituzione di un sistema di centralizzazione delle funzioni del Comitato etico unico (e nazionale), in capo a quello già afferente Istituto nazionale per le malattie infettive Lazzaro Spallanzani (IRCCS), chiamato a esprimere un parere a livello nazionale sulla base dei dati precedentemente raccolti e analizzati dalla CTS dell'AIFA. Il parere rilasciato dal Comitato etico nazionale è pubblicato sul sito dell'AIFA, a cui spetta anche il rilevante compito di diffondere le procedure in forza delle quali i centri sperimentali possono attuare procedure di attuazione degli studi presso le strutture sanitarie aderenti.

In questo caso, non si può che osservare come l'emergenza imposta nel salvare vite stravolga in qualche modo sia l'ordine dei fattori sotto il profilo autorizzativo, sia i momenti di intervento dei diversi soggetti competenti nella realizzazione della rete di sperimentazione sopra descritta. In questo caso, non si attua infatti quel concorso di azioni che partono dal promotore dello studio e che arrivano a coinvolgere lo sperimentatore e la struttura sanitaria lasciando che sia, invece, il medico a ritenere di dover applicare un protocollo di studio previa (secondo la normativa emergenziale) avvallo scientifico e monitoraggio di AIFA e del Comitato etico nazionale.

A chiusura si potrebbe riflettere sul fatto che l'acquisizione generalizzata e ampia di dati scientifici che, in modo del tutto sorprendente, costituisce il substrato delle «*evidenze scientifiche*» delle buone pratiche cliniche assistenziali di cui proprio prima si è parlato. D'altronde, se la pandemia da Covid-19 ha fatto scendere in campo le forze della scienza farmacologica e medica contro una nuova emergenza sanitaria senza precedenti, la decretazione d'urgenza ha condotto la scienza di accesso precoce al farmaco verso uno schema che porta all'acquisizione di informazioni e alla condivisione in tempo reale dei dati scientifici.

Dati scientifici che probabilmente costituiranno le «*evidenze scientifiche*» della pratica clinica a contrasto del Covid-19 che assumono l'essenza di un sapere nevralgico per la tutela della salute globale.

CERIDAP

1. F. Alagna, *Emergenza coronavirus: verso una tutela globale della salute?*, in *Federalismi.it*, 21 marzo 2020.
2. L'11 marzo 2020 il Direttore generale dell'Organizzazione mondiale della sanità (Oms), Tedros Adhanom Ghebreyesus, ha annunciato la trasformazione delle condizioni da epidemia a pandemia, stante la diffusione su scala mondiale-internazionale.
3. La sperimentazione clinica (dei farmaci) consiste in «qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia, nonché altri elementi di carattere scientifico e non. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea» (così art. 2 d.lgs. n. 211/2003, «Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico»).
4. Il d. lgs. n. 219/2006 («Codice europeo dei medicinali per uso umano»), definisce “medicinale”: 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.
5. Il principio di autodeterminazione nasce dall'alleanza terapeutica tra medico e paziente. In argomento, M. Vergallo, *Il rapporto medico-paziente. Consenso e informazione tra libertà e responsabilità*, Giuffrè, Milano, 2008, 4, che richiama le Epidemie, I, 12, 5, di Ippocrate.
6. Di norma alla tappa preclinica, condotta in laboratorio dove si testano finalità terapeutiche delle sostanze, segue quella clinica volta all'accertamento non solo della reale efficacia terapeutica del farmaco ma anche della sicurezza; tra queste intercorre il delicatissimo percorso attuativo in ambiente clinico ed ospedaliero che porta ai risultati richiesti affinché le autorità regolatorie possano autorizzare l'immissione in commercio del farmaco. In argomento, R. Masoni, *La sperimentazione di terapie innovative: la ricostruzione del quadro normativo*, in *Dir. Fam. Terz.*, 2019, 2, 968.
7. Il decreto legislativo, pur rappresentando la fonte normativa quadro per le sperimentazioni interventistiche, è stato oggetto di modifica legislativa a seguito dell'entrata in vigore della legge n. 3/2018 - contenente la delega al Governo ad adottare uno o più decreti legislativi, per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazioni, nonché per il riordino delle disposizioni in materia di professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria - al fine di armonizzare la disciplina nazionale a quella europea, a seguito dell'introduzione del Regolamento 2014/536/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, Regolamento che abroga la Direttiva 2001/20/CE. Per un'approfondita analisi del Regolamento, M. Ferrari, *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla*

CERIDAP

- regolamentazione delle sperimentazioni clinica nei paesi dell'UE*, in *Resp. Civ. e prev.*, 2016, 2, 702 ss.
8. Il d. lgs. n. 20/2007 definisce “promotore” una società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica.
 9. Cons. St., 31 gennaio 2020, n. 808, in *Foro it.*, 2020, 4, III, 202.
 10. Per un’analisi del concetto di “società del rischio”, R. Ferrara, *La protezione dell’ambiente e il procedimento amministrativo nella società del rischio*, in *Dir. e soc.*, 2006, 508 ss.; Id., *Emergenza e protezione dell’ambiente nella «società del rischio»*, in *Foro amm. TAR*, 2005, 10, 3356. L’attuale “società del rischio” è connotata da rischi che endemicamente la caratterizzano tra cui, appunto, il rischio sanitario approfonditamente trattato da M. P. Chiti, *Il rischio sanitario e l’evoluzione dall’amministrazione dell’emergenza all’amministrazione precauzionale*, in *Riv., it. dir. pubbl. com.*, 2006, 1, 1.
 11. Tra le monografie dedicate ai “comitati etici”: E. Furlan, *Comitati etici in sanità: storia, funzioni e questioni filosofiche*, Franco Angeli, Milano, 2015; L. Marini, *I comitati etici per la sperimentazione clinica dei medicinali: competenze nella normativa comunitaria e nazionale: in appendice la Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio n. 2001/20 del 4 aprile 2001*, D’Anselmi, Roma, 2001; L. Galvagni, *Bioetica e comitato etico*, EDB, Bologna, 2005.
 12. Cass. civ., 18 maggio 2015, n. 10131, annotata da P. Di Michele in *Dir. & Giust.*, 19 maggio 2015, che si è pronunciata sull’attività edilizia, quando comporta opere di trasformazione o di rivolgimento o spostamento delle masse terrose, e scavi profondi interessanti vaste aree, che hanno provocato dei danni ad un immobile nel fondo attiguo rispetto a quello dove sono stati effettuati i lavori.
 13. Cass. civ., 27 marzo 2019, n. 8449, in *Giust. Civ., Massimario 2019*, che si è pronunciata qualificando l’attività alpinistica come pericolosa.
 14. Trib. Salerno, 02 ottobre 2007 in *Riv. it. med. leg.*, 2008, 1, 361 e in *Rass. dir. farm.*, 2008, 1, 29.
 15. App. Roma, 21 novembre 2006, in *Rass. dir. farm.*, 2007, 3, 602.
 16. Per un’approfondita disamina dei profili pretori e legislativi, sull’evoluzione della responsabilità medica, si rinvia ai contributi che richiamano il concetto di “medicina difensiva”: così C. Granelli, *La medicina difensiva in Italia*, in *Resp. Civ. e Prev.*, 2016, 1, 22; Id., *Il fenomeno della medicina difensiva e la legge di riforma della responsabilità sanitaria*, in *Resp. Civ. e Prev.*, 2018, 2, 410.
 17. Cass. Civ., 17 aprile 2019, n. 10719.
 18. Il d.lgs. n. 200/2007 definisce il “comitato etico” un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, a cui è demandato il compito di «*ritrovare ogni volta le ragioni della scienza da conciliare con il diritto e l’etica*». Tra i principali compiti c’è quello di garantire la tutela dei diritti e del benessere dei soggetti arruolati nello studio sulla base di caratteristiche predefinite e a priori, valutate dallo sperimentatore in accordo con il promotore. L’organismo ha inoltre il compito di fornire pubblica garanzia di tale tutela,

CERIDAP

che viene ottemperato per esempio attraverso l'espressione di pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità della capacità tecnica e dell'esperienza degli sperimentatori, sull'adeguatezza delle strutture, e sui metodi e i documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato. La centralità del ruolo del comitato etico si è non solo confermata ma anche rafforzata con l'entrata in vigore del Regolamento UE 536/2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che abroga la Direttiva 2001/20/CE: l'art. 6 ha confermato che tale organismo dovrà esprimere il proprio parere, sulla base di una valutazione delle previsioni dei benefici terapeutici, per i pazienti partecipanti alla sperimentazione e per la salute pubblica.

19. M. S. Giannini, *Diritto amministrativo*, I, Giuffrè, Milano, 1970, 577.
20. S. Licciardello, *I poteri necessitati al tempo della pandemia*, in *Federalismi.it*, 2020, 2, *Osservatorio emergenza Covid-19*.