

DOCUMENTO PROPOSITIVO SU ALCUNE CRITICITA' DELLA RICERCA CLINICA INDIPENDENTE IN ITALIA

Premesse

Il presente documento prende spunto da un Convegno svoltosi il 3-4 marzo 2010 presso l'Istituto Superiore di Sanità e promosso dalla Società Scientifica FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti), dal titolo "*La ricerca indipendente in Italia – A cinque anni dal Decreto sugli studi non profit*". A questo Convegno, realizzato con il patrocinio di Istituto Superiore di Sanità – Agenzia Italiana del Farmaco - Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri, sono intervenuti numerosi autorevoli esponenti in rappresentanza di tutte le componenti interessate allo sviluppo della ricerca clinica nel nostro Paese.

Sulla base di quanto emerso in occasione del Convegno, un Gruppo di Lavoro multidisciplinare comprendente Promotori di ricerca non profit e Esperti con competenza specifica in materia legale, di Quality Assurance e metodologia della ricerca, ha elaborato un documento propositivo che affronta alcune delle principali criticità di ordine normativo e di contesto riguardanti la ricerca clinica nel nostro Paese, con particolare riferimento a quella espressa da Promotori non profit. La scelta fatta dagli estensori del documento è stata quella di focalizzare l'attenzione su problematiche specifiche e per le quali fosse possibile formulare una proposta diretta e pragmatica. In tale prospettiva, e pur riconoscendone la significativa importanza, si è deciso di evitare considerazioni di ordine generale riguardanti per esempio il rapporto fra ricerca indipendente e ricerca industriale, così come il problema del trasferimento dei risultati della ricerca non profit alla pratica clinica, che necessita di un approccio analitico particolarmente complesso. Ciò non di meno, i suggerimenti che il Gruppo di Lavoro intende proporre sono stati definiti con particolare riferimento alla ricerca indipendente, con l'intento di favorirne la *feasibility* ma soprattutto la qualità, ma nella sostanza molti di essi possono in realtà considerarsi applicabili alla ricerca clinica nel suo complesso.

Nello specifico, il documento propositivo è focalizzato sui seguenti aspetti

- Comitati Etici
- Protezione dei dati personali nell'ambito delle ricerche cliniche osservazionali di tipo retrospettivo
- Assicurazioni a tutela dei soggetti partecipanti a sperimentazioni cliniche
- Disponibilità dei farmaci per le sperimentazioni cliniche
- Studi osservazionali con procedure diagnostiche e valutative aggiuntive / Studi osservazionali di farmacogenomica e farmacogenetica.

Il documento elaborato è stato posto all'attenzione di IRCCS, Istituti e Gruppi di Ricerca, Società Scientifiche, Associazioni di Malati, e ha raccolto la condivisione di un ampio numero di soggetti interessati allo sviluppo della ricerca clinica nel nostro Paese.

L'auspicio degli estensori e dei firmatari del presente documento è che esso possa fornire alle Istituzioni preposte un utile contributo in un momento nel quale sono in fase di definizione i decreti legislativi riguardanti il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica, come previsto dal Disegno di Legge proposto dal Ministro della Salute ed approvato dal Consiglio dei Ministri il 24 settembre 2010.

Il documento propositivo è stato approvato da

- Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)
- Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM)
- Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)
- Fondazione GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente)
- Fondazione GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Onlus
- Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (S.It.I.)
- Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
- Società Italiana di Farmacologia (SIF)
- Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DI.M.I.) – Università di Genova
- Istituto Nazionale Tumori – Napoli
- Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia (GILS)
- Collegio dei Reumatologi Ospedalieri Italiani (CROI)
- Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC)
- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP)
- Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET)
- Consorzio Mario Negri Sud
- Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale (CREMS) – Università Carlo Cattaneo – LIUC
- Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Milano
- Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)
- Associazione Anestesiisti Rianimatori Ospedalieri Italiani (AAROI)
- Associazione Ricerca in Campo Oncologico (ARCO)
- Fondazione Giovanni Lorenzini Medical Sciences Foundation
- Società Italiana di Reumatologia (SIR)
- Società Italiana di Cure Palliative (SICP)
- Gruppo Italiano Data Manager (GIDM)
- Gruppo ITMO – Italian Trials in Medical Oncology
- Società Italiana di Diabetologia (SID)

- Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
- Università degli Studi di Sassari
- Società di Scienze Farmacologiche Applicate (SSFA)
- Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)
- Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV)
- Associazione Medici Diabetologi (AMD)
- Società Italiana di Cardiologia (SIC)
- Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere
- Università degli Studi di Firenze
- Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani (ACOI)
- Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare (SIBioC)
- IRCCS San Raffaele Pisana, Roma
- Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO)
- Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- Società Italiana Geriatri Ospedalieri (SIGOs)
- Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) / Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa
- Comitato Etico Indipendente Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma
- Istituto Dermatologico S. Gallicano, Roma
- Società Italiana di Nefrologia
- Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della Provincia di Vicenza
- UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare Onlus
- Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU)
- Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI)

Componenti del Gruppo di Lavoro che ha elaborato il documento propositivo

Giovanni Fiori - *Presidente e Direttore Scientifico MediData – Studi e Ricerche, Modena*

Gualberto Gussoni - *Direttore Scientifico Fondazione FADOI*

Roberto Labianca - *Direttore Dipartimento di Oncologia e Ematologia, Ospedali Riuniti di Bergamo*

Anna Maria Lepore – *Presidente QA Partners*

Aldo P. Maggioni – *Direttore Centro Studi Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri*

Alessandro Mugelli – *Direttore Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica – Università di Firenze*

Carlo Niccolai – *Direttore Generale Società Italiana di Medicina Generale*

Francesco Perrone – *Direttore Unità Sperimentazioni Cliniche Istituto Nazionale Tumori, Napoli*

Francesca Preite – *Senior Partner Studio Legale Miari-Preite, Reggio Emilia*

Gianni Tognoni – *Direttore Consorzio Mario Negri Sud*

Giorgio Vescovo – *Direttore Dipartimento Ricerca Fondazione FADOI*

Raccomandazione n.1

COMITATI ETICI

DESTINATARI:

La presente raccomandazione è indirizzata a:

- Ministero della Salute
- Agenzia Italiana del Farmaco
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
- Comitati Etici

e per opportuna conoscenza a:

- Promotori non commerciali
- Aziende farmaceutiche e biomedicali
- Garante per la Protezione dei Dati Personali

SITUAZIONE ATTUALE E RIFERIMENTI NORMATIVI

Non è obiettivo di questo documento quello di entrare in maniera approfondita nella analisi delle molteplici e complesse problematiche che riguardano organizzazione e responsabilità dei Comitati Etici, ai quali va l'apprezzamento di chi è impegnato nella ricerca clinica, per il compito insostituibile da essi svolto. In tal senso non sarà oggetto di questa analisi la complessa normativa che riguarda struttura ed operato dei Comitati Etici, a partire dal Decreto del Ministero della Salute 12 maggio 2006 *"Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali"*.

Non possiamo peraltro non rilevare come la realtà italiana sia connotata da una serie di criticità che meritano a nostro parere alcuni spunti di riflessione, la più importante delle quali riguarda l'eterogeneità procedurale che caratterizza l'attività dei Comitati Etici in Italia. In tale prospettiva è opportuno ricordare la presenza, nella legislazione vigente, del Decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007 *"Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico"*.

Va inoltre ricordato come l'Italia si caratterizzi per la presenza di un numero molto elevato di Comitati Etici: 254 secondo il 9° rapporto OsSC del 2010.

CRITICITA' RILEVATE

Se da un lato la presenza di un numero elevato di Comitati Etici può rappresentare una risorsa, la non omogeneità delle procedure di valutazione adottate dai Comitati Etici stessi configura una moltiplicazione degli sforzi da parte dei promotori degli studi e determina un notevole aggravio sul bilancio complessivo di un progetto.

Nonostante l'esigenza di uniformare le procedure di valutazione da parte dei Comitati Etici sia stata oggetto di innumerevoli discussioni e proposte (si vedano come ultimo esempio in ordine di tempo i modelli proposti da AIFA con l'obiettivo di definire lo schema dei contratti per la sperimentazione

clinica), esiste ancora oggi una notevole variabilità procedurale da parte dei Comitati Etici, in gran parte determinata da non univoche interpretazioni della normativa esistente o dall'assenza di norme cogenti per alcuni specifici ambiti di ricerca (per quanto in particolare riguarda la ricerca non farmacologica). E' per esempio auspicabile l'adozione di un modello condiviso di accordo economico tra la struttura commerciale che eroga un contributo a fini di studio e un promotore non commerciale, così come di un modello tipo di convenzione tra promotore e centri partecipanti. In questo modo, definendo in modo chiaro i requisiti necessari ai fini dell'espressione del parere da parte del Comitato Etico, sarà probabilmente possibile uniformare gli elementi di giudizio per i Comitati Etici, favorendo una riduzione dei tempi decisionali e minimizzando le difformità di valutazione che portano per esempio a definire lo stesso studio come non profit o profit a seconda del Comitato Etico che esprime il giudizio.

Secondo il parere dei promotori rappresentati nel Gruppo che ha elaborato il presente documento, analogo discorso può essere fatto in merito alla documentazione richiesta a supporto delle procedure di autorizzazione; nonostante gli sforzi compiuti anche a livello normativo per armonizzarne i termini (nello specifico il sopra citato Decreto del Ministero della Salute 21 dicembre 2007), la situazione è tale per cui in pratica non esistono due Comitati Etici che adottino lo stesso modello procedurale.

Questa situazione di elevata complessità (senza entrare nel merito della variabile "tempi di valutazione"), crea una oggettiva difficoltà per i promotori e gli sperimentatori, e uno spreco di risorse difficilmente accettabile e sostenibile soprattutto per la ricerca indipendente, anche tenuto conto delle ben note ristrettezze con le quali si confronta la ricerca clinica nel nostro Paese.

RACCOMANDAZIONI

In termini pratici una proposta operativa si potrebbe dunque così esprimere:

- fermi restando i principi generali che attualmente regolano l'attività dei Comitati Etici, la modulistica correlata alle richieste di parere o alle notifiche, sia per le sperimentazioni interventistiche che per gli studi osservazionali, dovrà essere semplificata e soprattutto resa uniforme per tutti i Comitati Etici. I Comitati Etici che richiedono ingiustificatamente informazioni ulteriori rispetto a quelle richieste dalla normativa, dovrebbero essere richiamati a modificare i loro comportamenti.
- E' auspicabile che per gli studi non commerciali vengano adottati in modo diffuso e in tempi rapidi modelli condivisi di accordo economico tra "erogatore" e promotore non commerciale, e di convenzione tra promotore non commerciale e centro partecipante, e che su di essi avvenga la valutazione da parte dei Comitati Etici. Il Gruppo di Lavoro si rende disponibile a discutere con le Istituzioni preposte i principi generali che dovrebbero essere previsti in questi modelli, nonché a contribuire alla definizione della loro struttura standard.

Raccomandazione n. 2

PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI NELL'AMBITO DELLE RICERCHE CLINICHE OSSERVAZIONALI DI TIPO RETROSPETTIVO

DESTINATARI

La presente raccomandazione è indirizzata a:

- Garante per la Protezione dei Dati Personali

e per opportuna conoscenza a:

- Ministero della Salute
- Agenzia Italiana del Farmaco
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
- Comitati Etici
- Promotori non commerciali
- Aziende farmaceutiche e biomedicali

SITUAZIONE ATTUALE E RIFERIMENTI NORMATIVI

Il Garante per la Protezione dei Dati Personali ha emanato, in data 24 luglio 2008, una Deliberazione dal titolo "*Linee guida per i trattamenti dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*". I contenuti di tale delibera pongono la realtà italiana ad un livello di elevata attenzione e sorveglianza nella tutela dei dati personali dei soggetti/pazienti coinvolti nelle ricerche cliniche.

In tale Deliberazione, al punto n. 12, si prevede la possibilità, in casi particolari e per comprovate circostanze di carattere etico, metodologico o di impossibilità organizzativa, dalle quali derivi l'impossibilità di informare gli interessati, di operare trattamenti dati di pazienti anche in assenza del loro consenso. Ciò a condizione che il programma di ricerca sia stato oggetto di parere favorevole del competente Comitato Etico, e che venga ottenuta l'autorizzazione del Garante, anche in forma di autorizzazione generale.

La fattispecie precedentemente descritta pare riguardare il caso degli studi osservazionali di tipo retrospettivo, cioè studi basati su informazioni reperibili dalla documentazione clinica già esistente (cartelle cliniche ospedaliere / cartelle ambulatoriali, database amministrativi etc.), che nella gran parte dei casi non prevedono alcun contatto con il paziente.

La Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 20 marzo 2008, che recepisce le "*Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci*" prevede la presenza della nota informativa e quindi la raccolta del consenso solamente nel caso di studi ove si verifichi un rapporto diretto con il soggetto, con esclusione, quindi, degli studi retrospettivi per i quali si prevedrebbe – tout-court – il trattamento del dato clinico in assenza di consenso del paziente.

CRITICITA' RILEVATE

E' senz'altro apprezzabile lo sforzo operato dal Garante per la Protezione dei Dati Personali di riconoscere alcune peculiarità ai programmi di ricerca di tipo retrospettivo, per vari ordini di motivi:

- appare spesso sconsigliabile da un punto di vista etico e morale chiedere ad un paziente di ripresentarsi in ospedale/ambulatorio a distanza di mesi o anni da un ricovero o da una qualsivoglia prestazione assistenziale, anche solo per il probabile allarme psicologico che il paziente potrebbe subire allorchè gli venga formulato l'invito ("quale sarà il vero motivo per il quale il medico vuole che torni da lui?" - "avranno scoperto qualcosa che non va negli esami che mi avevano fatto?");
- anche da un punto di vista metodologico la richiesta di presentarsi in ospedale/ambulatorio pare fortemente criticabile, in quanto potrebbe introdurre di fatto un importante fattore di confondimento. I dati raccolti sarebbero infatti influenzati dalla disponibilità o meno dei pazienti a ripresentarsi (i dati dei deceduti non potrebbero essere inclusi nella ricerca, gli anziani, i disabili, i pazienti affetti da forme patologiche più gravi con tutta probabilità non aderirebbero all'invito); la rappresentatività del campione di pazienti effettivamente esaminabile nello studio risulterebbe distorta in maniera significativa ed inaccettabile dal punto di vista scientifico;
- per le raccolte dati di tipo osservazionale, ai sensi della Determinazione AIFA 20 marzo 2008 e del Decreto del Ministero della Salute 14 luglio 2009 "*Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali*", non sono previste assicurazioni specifiche per i pazienti. Certamente, richiamando il paziente in Ospedale per l'espressione e la firma del consenso, esporremo il paziente stesso ad un rischio, non risarcibile in alcun modo, poiché la polizza assicurativa stipulata dall'Ospedale per la normale pratica clinica rifiuterebbe la "copertura".

D'altro canto, senza voler porre in discussione i presupposti etico-legali e l'architettura generale della Deliberazione del Garante per la Protezione dei Dati Personali, si ritiene però che nella posizione del Garante vi sia un aspetto in particolare che merita un approfondimento, e se possibile un mutamento di indirizzo.

Ci si riferisce, in particolare, al terzo presupposto in presenza del quale il trattamento potrebbe operarsi a fini di ricerca clinica anche in assenza di consenso dei pazienti, e cioè l'autorizzazione da parte del Garante.

Tale indicazione, già nelle prime fasi di attuazione della norma, ha generato significative difficoltà per i promotori degli studi (oltre che clamorose eterogeneità interpretative da parte dei Comitati Etici): al momento in cui si scrive sono noti e pubblicati solo tre casi di studi osservazionali retrospettivi di tipo multicentrico in cui il Promotore ha ottenuto l'autorizzazione generale dal Garante, solo a distanza di parecchi mesi (anche nove!) e solo dopo un laborioso scambio di informazioni e dati, che ha coinvolto in modo assai oneroso risorse del promotore (legali e consulenti esperti) e dell'ufficio del Garante.

I tempi di esame delle richieste di autorizzazione appaiono, da una parte giustificati dalla necessità di analizzare i vari profili rappresentati, dall'altra eccessivamente dilatati, se si considerano le

esigenze di ricerca clinica, che impongono una rigorosa pianificazione delle tempistiche, sia per un contenimento degli elevatissimi costi, sia per mantenere il passo rispetto a velocissime evoluzioni del progresso scientifico.

Sono note a chi scrive decisioni di potenziali promotori, che – a fronte del rischio di dilatazione dei tempi di progetto – hanno piuttosto deciso di rinunciare allo studio, non potendo impegnare risorse per periodi non precisamente preventivabili o prevedendo una perdita di interesse della comunità scientifica per la realizzazione della ricerca in tempi dilatati.

Un ulteriore punto critico è rappresentato dalle condizioni che il Garante pone, seppur a livello indicativo, per la concessione dell'autorizzazione. La presenza di una congrua distanza di tempo fra il momento in cui i dati oggetto dell'indagine sono stati originariamente raccolti e la realizzazione dello studio, di una numerosità elevata della casistica, nonché di particolari caratteristiche del campione in studio (ad esempio, un gruppo di persone affette da patologie ad alta incidenza di mortalità), rendono nella realtà applicabile l'autorizzazione solo a tipologie molto selezionate di studi.

Pertanto, è indubbio che l'attuale posizione del Garante determina di fatto un significativo aggravio alla conduzione di questo tipo di ricerche, tanto da renderle nella stragrande maggioranza dei casi di fatto irrealizzabili. Si tratta di un danno non indifferente per la ricerca clinica, tenuto conto che gli studi osservazionali retrospettivi dovrebbero invece essere il più possibile favoriti ed incoraggiati poiché spesso costituiscono il presupposto dei progressi conoscitivi in ambito medico, e presentano un elevato valore informativo in quanto rivolti al mondo reale dell'assistenza sanitaria.

RACCOMANDAZIONI

Sulla base delle precedenti considerazioni, il Gruppo di Lavoro formula la seguente proposta di modifica della Linea Guida del Garante per la Protezione dei Dati Personali:

- Adeguamento delle previsioni del Garante alle Linee Guida AIFA per gli studi osservazionali, nel senso di esentare dal consenso dei pazienti i trattamenti di dati clinici a fini di ricerca clinica di tipo retrospettivo, fermo restando che:
 - 1) il protocollo di studio venga sottoposto alla valutazione di un Comitato Etico (nel caso di uno studio multicentrico quello del Centro Coordinatore) e ottenga dallo stesso un parere positivo;
 - 2) il promotore dello studio e gli altri Titolari e Responsabili del trattamento adempiano a tutti gli obblighi previsti dalla normativa in materia di privacy;
 - 3) venga rispettato il principio di non eccedenza (esclusione di dati non strettamente necessari ai fini degli obiettivi dello studio e adozione di modalità che preservino al massimo la riservatezza circa l'identità degli interessati);
 - 4) permanga l'obbligo di informare l'interessato e di richiederne il consenso qualora, durante l'esecuzione dello studio, intervenga un contatto con il paziente;

- 5) i promotori vengano obbligati a comunicare all'Autorità Garante della Privacy lo svolgimento delle ricerche di tipo retrospettivo, anche al fine di consentire eventuali verifiche ispettive (es. inserimento delle informazioni rilevanti¹ sullo studio in un registro on-line gestito dal Garante).

In prospettiva, anche in previsione dell'attivazione della cartella clinica elettronica ospedaliera (fascicolo elettronico) e come peraltro proposto anche da alcune Associazioni dei Malati, sarebbe auspicabile la possibilità per il paziente di sottoscrivere, all'atto del ricovero ospedaliero/accesso a una prestazione ambulatoriale, un'autorizzazione o rifiuto al trattamento dei dati sanitari a scopo di ricerca clinico-scientifica di tipo retrospettivo, previa adozione delle cautele sopraelencate.

¹ Dati del Promotore; Dati del Titolare del Trattamento (se diverso dal promotore); N. pazienti; N. centri coinvolti; obiettivi dello studio; descrizione delle misure di sicurezza adottate per la protezione dei dati.

Raccomandazione n. 3

POLIZZE ASSICURATIVE A TUTELA DEI SOGGETTI PARTECIPANTI ALLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

DESTINATARI

La presente raccomandazione è indirizzata a:

- Ministero della Salute
- Agenzia Italiana del Farmaco
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
- Comitati Etici

e per opportuna conoscenza a:

- Garante per la Protezione dei Dati Personali
- Promotori non commerciali
- Aziende farmaceutiche e biomedicali

SITUAZIONE ATTUALE E RIFERIMENTI NORMATIVI

Da un punto di vista normativo la materia riguardante la copertura assicurativa per i soggetti partecipanti alle ricerche cliniche si è arricchita del Decreto Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del 14 luglio 2009, riguardante i *"Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali"*.

Questo Decreto fissa l'obbligo, per il Promotore di una sperimentazione clinica, di presentare al Comitato Etico un certificato assicurativo che faccia esplicito riferimento allo studio in discussione. Il Decreto definisce i requisiti minimi delle polizze assicurative relativamente a: massimali di risarcimento in funzione del numero di soggetti coinvolti nella ricerca; divieto della presenza di una franchigia opponibile a terzi danneggiati; durata della copertura del rischio postumo. Inoltre esso estende la necessità di copertura, dagli eventi occorsi per imperizia, negligenza, imprudenza, anche a fatti accidentali.

Per quanto più direttamente riguarda la sperimentazione non profit, il Decreto del Ministero della Salute 17.12.2004 (*"Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria"*) indica che le assicurazioni per la ricerca promossa da entità senza fini di lucro dovrebbero essere ricomprese nell'ambito della copertura assicurativa prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura (ASL o Azienda Ospedaliera) presso la quale la ricerca viene condotta.

CRITICITA' RILEVATE

Le criticità rilevate in merito alla materia della copertura assicurativa per le sperimentazioni cliniche sono molteplici. Da una parte ve ne sono alcune che hanno a che vedere, per così dire, con il mercato assicurativo. In particolare, è noto come pochissime compagnie assicurative sono disponibili a fornire polizze per sperimentazioni cliniche. Tale condizione di assenza di concorrenza deriva da cause sicuramente comprensibili sul piano delle regole del mercato; ma indubbiamente introduce una forma di monopolio, in cui non vi è possibilità per i promotori di godere dei vantaggi derivanti da un mercato concorrenziale. A questo proposito, non è prevedibile che il succitato Decreto del luglio 2009 modifichi sostanzialmente la problematica.

Altre criticità riguardano la reale possibilità dei Promotori non profit, che dispongono in genere di risorse limitate, di sostenere i costi della copertura assicurativa. Paradossalmente, qualora questo non sia possibile e la sperimentazione non realizzabile, ne derivano un danno certo per la conoscenza scientifica e un danno potenziale per i pazienti che avrebbero potuto avere beneficio dall'essere trattati in uno studio sperimentale.

Esistono infatti molteplici criticità per quanto previsto nel Decreto del Ministero della Salute 17.12.2004 riguardo al rinvio alle coperture assicurative per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura (ASL o Azienda Ospedaliera) presso la quale la sperimentazione viene condotta. Ad esempio, le polizze generali di ASL e Aziende Ospedaliere hanno spesso clausole non idonee per la sperimentazione (es. struttura del contratto tipo *claims made*, franchigia opponibile al paziente); in molti casi, la sperimentazione è addirittura esclusa in modo esplicito da tali polizze. Non ultimo, esistono regioni e Aziende Sanitarie che non considerano conveniente stipulare polizze assicurative per la pratica clinica e che scelgono di risarcire o indennizzare i pazienti in proprio, quando il diritto dei pazienti stessi sia stato definitivamente dimostrato.

E' fuor di dubbio che trattasi di materia estremamente complessa e delicata, con importanti implicazioni di carattere etico, medico-legale, ma anche economico, e di conseguenza non risulta agevole formulare ipotesi di revisione-adeguamento normativo. Vi è d'altra parte l'esigenza di individuare una strategia che possa evitare, per la ricerca in generale e per quella non profit in particolare, che l'onere derivante dalle polizze assicurative renda non sostenibili molti dei progetti di studio.

In tal senso, una ipotesi di lavoro può essere basata su un principio di gerarchizzazione degli studi in funzione del rischio aggiuntivo da essi prodotto per i soggetti partecipanti, rispetto alla normale pratica clinica. Se tale teorico rischio è plausibilmente presente in sperimentazioni di fase I e II, non lo è altrettanto in studi pragmatici, nei quali i pazienti ricevano trattamenti consolidati e in condizioni sovrapponibili a quelle della normale pratica clinica. Oltretutto, in un soggetto partecipante alla ricerca, la sorveglianza clinica è solitamente più rigorosa, e ciò tende ragionevolmente a ridurre i rischi al quale il soggetto stesso può andare incontro, anche rispetto alla normale pratica clinica. Per tale motivo è difficile comprendere perché, se un paziente partecipa ad uno studio che mima la pratica clinica, o in cui è utilizzato un farmaco in commercio da anni, la sua

posizione debba essere garantita da una copertura assicurativa specifica e la garanzia assicurativa non possa rientrare nella polizza a disposizione della struttura che lo assiste.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di queste considerazioni, vengono proposte le seguenti raccomandazioni:

1. esentare dalla necessità della copertura assicurativa le sperimentazioni (anche randomizzate) in cui i trattamenti siano somministrati in una indicazione registrata e le procedure diagnostiche e di follow-up siano sovrapponibili alla comune pratica clinica;
2. escludere la necessità della copertura assicurativa specifica anche per gli eventi occorsi a seguito di fatti accidentali e per motivi non direttamente riconducibili alla sperimentazione stessa;
3. introdurre l'obbligo della valutazione del rischio effettivo dello studio, in rapporto alle esperienze terapeutiche comparabili già eseguite dall'Ente interessato ed ai relativi dati statistici esistenti. Tale valutazione del rischio dovrebbe altresì riguardare i requisiti di copertura postuma, la cui durata minima stabilita dal Decreto del luglio 2009 (24-36 mesi) può risultare eccessiva per sperimentazioni in patologie a prognosi infausta e in tutti i casi in cui la probabilità di danno a distanza di tempo sia ragionevolmente bassa;
4. favorire strategie di presa in carico, da parte del Sistema Sanitario Nazionale, della copertura assicurativa per gli studi non profit.

Raccomandazione n. 4

DISPONIBILITA' DEI FARMACI PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

DESTINATARI

La presente raccomandazione è indirizzata a:

- Ministero della Salute
 - Agenzia Italiana del Farmaco
 - Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
- e per opportuna conoscenza
- Comitati Etici
 - Garante per la Protezione dei Dati Personali
 - Promotori non commerciali
 - Aziende farmaceutiche e biomedicali

SITUAZIONE ATTUALE E RIFERIMENTI NORMATIVI

Il decreto sulla sperimentazione non profit del dicembre 2004 indica (art. 2, comma 1) che *“le spese per i medicinali autorizzati all'immissione in commercio che vengono utilizzati nell'ambito di tale autorizzazione e che sono previsti a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), restano a carico dello stesso se utilizzati da pazienti partecipanti alle sperimentazioni cliniche di cui all'art. 1”*.

Tale norma costituisce senza dubbio una notevole garanzia ai fini della realizzazione di studi clinici indipendenti che abbiano l'obiettivo di confrontare l'efficacia di trattamenti già disponibili nella pratica clinica; inoltre, la norma favorisce la fattibilità di studi con farmaci innovativi eventualmente acquistati dal promotore non profit o forniti dall'industria, laddove consente di mantenere a carico del sistema pubblico il costo dei farmaci standard previsti per il braccio di controllo.

CRITICITA' RILEVATE

Tuttavia, a distanza di qualche anno dall'emissione del Decreto, emergono alcune criticità soprattutto nelle condizioni in cui si preveda l'uso di un farmaco "innovativo" (intendendosi come tale un farmaco noto ma per esempio utilizzato in fasi diverse di malattia rispetto a quelle per le quali è registrato, o con combinazioni terapeutiche nuove). In tali condizioni il farmaco stesso, quando utilizzato in uno studio non profit, rimane generalmente a carico del promotore perché da un lato il SSN non ne copre le spese in quanto non utilizzato nell'ambito dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dall'altro le Aziende farmaceutiche non trovano interesse nella fornitura gratuita soprattutto quando gli studi (e non è un caso infrequente) non prefigurano una maggiore possibilità di utilizzo del farmaco stesso ma, al contrario, una riduzione del suo impiego.

Si riportano a titolo di esempio tre casi

1. Studio di una nuova associazione che comprenda un farmaco innovativo, quando quest'ultimo sia già registrato in combinazione con un altro farmaco.
2. Sperimentazione di un farmaco innovativo in fasi di malattia più precoci o tardive di quella per la quale il farmaco è registrato (si tratta delle tipiche sperimentazioni che mirano a comprendere come “posizionare” al meglio i nuovi farmaci nella pianificazione terapeutica di malattie croniche o che, comunque, richiedono linee successive di trattamento).
3. Sperimentazione di un farmaco innovativo in sottopopolazioni speciali di pazienti affetti dalla patologia per la quale il farmaco è registrato ma non rimborsato, a causa di carenza di evidenze scientifiche a supporto (si tratta di un caso che può riguardare popolazioni speciali come i soggetti minori, i soggetti anziani, i soggetti con condizioni cliniche particolarmente scadute, i soggetti con ridotta funzionalità epatica o renale, ecc...).

RACCOMANDAZIONI

Sulla base delle precedenti considerazioni, il Gruppo di Lavoro Intersocietario promosso da FADOI propone che la tipologia di farmaci che possono essere a carico del servizio pubblico venga allargata fino a contenere:

- a. I farmaci sperimentati nella patologia in cui sono registrati, ma in combinazione con farmaci diversi da quelli previsti dalla registrazione.
- b. I farmaci sperimentati nella patologia in cui sono registrati, ma in una fase di trattamento diversa (più precoce o più tardiva) da quella prevista dalla registrazione.
- c. I farmaci sperimentati nella patologia in cui sono registrati, ma in una sottopopolazione di pazienti esclusi dalla rimborsabilità per motivi particolari (ad esempio: classi estreme di età, condizioni cliniche particolari quali insufficienza renale, epatica, cardiocircolatoria, ecc...).

Raccomandazione n. 5

STUDI OSSERVAZIONALI CON PROCEDURE DIAGNOSTICHE E VALUTATIVE AGGIUNTIVE - STUDI OSSERVAZIONALI DI FARMACOGENOMICA E FARMACOGENETICA

DESTINATARI

La presente raccomandazione è indirizzata a:

- Ministero della Salute
- Agenzia Italiana del Farmaco

e per opportuna conoscenza a:

- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
- Comitati Etici
- Garante per la Protezione dei Dati Personali
- Promotori non commerciali
- Aziende farmaceutiche e biomedicali

SITUAZIONE ATTUALE E RIFERIMENTI NORMATIVI

Nessuno: si tratta di tipologie di studi osservazionali per il quale in Italia non esiste alcun inquadramento normativo.

CRITICITA' RILEVATE

a) Studi osservazionali con procedure diagnostiche e valutative aggiuntive

Si tratta di studi osservazionali (in quanto il paziente non è esposto per protocollo al farmaco/tecnologia sanitaria di cui si vuole studiare l'effetto) o studi epidemiologici (che neppure prevedono la raccolta di dati su un farmaco o altra tecnologia sanitaria) in cui è necessario prevedere, per protocollo, delle procedure diagnostiche e valutative aggiuntive (a volte standardizzate) rispetto a quelle eseguite nella pratica clinica corrente.

Ad oggi l'esecuzione di tali studi trova notevoli ostacoli a livello di valutazione etica e autorizzativa in quanto tale tipologia di studi osservazionali non è prevista dalla Linea Guida allegata alla Determinazione AIFA del 2008 (che anzi la esclude esplicitamente dal proprio ambito di applicazione: si veda punto 4 della Definizione di Studio Osservazionale nell'art. 1 "Premessa") né può essere ragionevolmente ricondotta alla categoria delle sperimentazioni cliniche sul farmaco. Pertanto né i Promotori né i Comitati Etici possono oggi fare riferimento a una normativa per affrontare in modo uniforme le problematiche etiche specifiche di questi studi, e che in genere sono:

1. la validazione etica della necessità di esporre il paziente a un esame diagnostico o valutativo aggiuntivo

2. la verifica della presenza di una nota informativa per la raccolta del consenso informato del paziente sufficientemente chiara ed esaustiva in merito a tali esami aggiuntivi e ai potenziali rischi ad essi correlati
3. la valutazione della necessità o meno di intervenire con una polizza assicurativa sulla base del livello di invasività e dunque di rischio di tali procedure aggiuntive²
4. la verifica dell'effettiva presa in carico da parte del Promotore dello studio di tutti i costi causati dall'esecuzione di tali procedure aggiuntive.

b) Studi osservazionali di farmacogenomica o farmacogenetica

Anche in questo caso si tratta di studi osservazionali (in quanto il paziente non è esposto per protocollo al farmaco/tecnologia sanitaria di cui si vuole studiare l'effetto) o studi epidemiologici (che neppure prevedono la raccolta di dati su un farmaco o altra tecnologia sanitaria) in cui per motivi metodologici e/o scientifici si ritiene opportuno indagare alcuni caratteri genetici del paziente.

Es: studio osservazionale di tipo retrospettivo in cui si vuole individuare una correlazione tra le caratteristiche genetiche di uno o più gruppi di pazienti (valutabili ad esempio attraverso l'esecuzione di test genetici su campioni di sangue o tessuto già disponibili presso una biobanca) e la loro storia clinica, inclusi gli outcomes rispetto a determinati trattamenti pregressi.

Anche in questo caso tali studi non sono previsti dalla Linea Guida allegata alla determinazione AIFA del 20 Marzo 2008 (che anzi specifica che “non sono considerati studi osservazionali quelli in cui gli esami siano finalizzati a studi di farmacogenetica e/o farmacogenomica”).

Pertanto anche in questo caso né i promotori né i Comitati Etici possono fare riferimento a una normativa per affrontare in modo uniforme le problematiche etiche specifiche di questi studi, che in genere sono rappresentate da:

1. la verifica della presenza di una nota informativa per la raccolta del consenso informato del paziente sufficientemente chiara ed esaustiva in merito alla esecuzione di test genetici e al trattamento di tali dati;
2. la presenza di misure di sicurezza nelle modalità di gestione di tali dati;
3. la verifica dell'effettiva presa in carico da parte del Promotore dello studio di tutti i costi causati dall'esecuzione di tali procedure aggiuntive.

RACCOMANDAZIONI

Sulla base di tali considerazioni il Gruppo di Lavoro formula la proposta di emanare specifica normativa che preveda quanto segue:

a) Studi osservazionali con procedure diagnostiche e valutative aggiuntive

Qualora il protocollo di studio preveda delle procedure diagnostiche aggiuntive rispetto alla pratica clinica, aventi lo scopo, ad esempio, di permettere una diagnosi più accurata nell'ambito di una

² Copertura assicurativa limitata al rischio effettivo derivante dalle procedure aggiuntive ed esclusa dalla normativa generale delle altre assicurazioni per gli studi clinici

determinata patologia e dette procedure, pur essendo note ed utilizzate, non sono però considerate di routine per quel tipo di paziente o soggetto, si raccomanda di procedere come segue:

- 1) il protocollo di studio dovrà contenere uno specifico capitolo dedicato all'illustrazione dei motivi scientifici di tale scelta;
- 2) il soggetto dovrà essere debitamente informato sugli scopi, sulla natura e sulle modalità di esecuzione dell'esame (o degli esami) aggiuntivo/i cui verrà sottoposto e sugli eventuali inconvenienti collegati a detta esecuzione, e dovrà comunque fornire in forma scritta il consenso a sottoporvisi;
- 3) dovrà essere preparata una nota informativa per il medico curante;
- 4) i costi di tali procedure aggiuntive non dovranno gravare né sul SSN né sul paziente bensì sul Promotore;
- 5) nel caso di procedure aggiuntive di tipo invasivo o che, a giudizio del Comitato Etico, possano comportare un rischio per il paziente, dovrà essere stipulata apposita polizza assicurativa a carico del Promotore dello studio³.

b) Studi Osservazionali che includono valutazioni genetiche

Qualora il protocollo di studio preveda l'esecuzione di test genetici, fermo restando quanto già raccomandato nei casi di

- studi osservazionali con procedure diagnostiche aggiuntive (vedi sopra)
- studi osservazionali retrospettivi (si veda Raccomandazione n. 2 nel presente documento)

si raccomanda di procedere come segue:

- 1) il protocollo di studio dovrà contenere uno specifico capitolo dedicato all'illustrazione dei motivi scientifici di tale scelta;
- 2) nel caso di studi ove sia possibile avere un contatto con il paziente il soggetto dovrà essere debitamente informato sugli scopi, sulla natura e sulle modalità di esecuzione dei test genetici a cui verrà sottoposto e dovrà fornire in forma scritta il consenso a sottoporvisi;
- 3) dovrà essere garantito il rispetto delle disposizioni del Garante della Privacy in merito al trattamento di informazioni genetiche;
- 4) i costi di tali test genetici non dovranno gravare né sul SSN né sul paziente, bensì sul Promotore.

³ Qualora vengano utilizzate polizze assicurative per studi clinici sperimentali, si suggerisce di verificare se l'assicurazione copra anche casi in cui lo studio non sia finalizzato alla sperimentazione di una formulazione farmaceutica, ovvero copra un incidente non legato alla somministrazione del farmaco, bensì a semplici procedure diagnostiche aggiuntive.