

IL DIRETTORE GENERALE

VISTO il Decreto del Ministero della Sanità 18 marzo 1998 che istituisce e regola il funzionamento dei Comitati Etici;

VISTA la direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico;

VISTO il D. Lgs. 24 giugno 2003, n. 211 *“Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”*, e successive modifiche e integrazioni;

VISTA la circolare del Ministero della Salute del 2/9/2002, che definisce, in linea generale, i criteri per la valutazione degli studi clinici osservazionali (o non interventistici);

RILEVATO che un sempre maggior numero di studi definiti “osservazionali” (o non interventistici) viene sottoposto all'attenzione dei Comitati Etici;

CONSIDERATA la scarsità e la genericità delle nozioni riguardanti i vari aspetti degli studi osservazionali presenti nella normativa di riferimento innanzi citata e la conseguente incertezza circa l'opportunità e le modalità di valutazione dei menzionati studi da parte dei Comitati Etici;

RILEVATO che i Comitati Etici incontrano difficoltà nel valutare i protocolli degli studi osservazionali;

CONSIDERATO che gli studi osservazionali rivestono particolare importanza per valutazioni epidemiologiche, farmacoepidemiologiche e di farmacovigilanza e possono essere utilizzati anche per stime economiche, di qualità, prescrittive e di carichi assistenziali, nonché per la valutazione del profilo di sicurezza di farmaci, nelle normali condizioni di uso, su grandi numeri di pazienti;

RILEVATO che, conseguentemente, gli studi osservazionali hanno particolare rilevanza per l'analisi della qualità delle cure, dei profili assistenziali e delle relative ricadute economiche;

PRECISATO che gli studi osservazionali devono essere accuratamente valutati dai Comitati Etici, al fine di stabilire l'effettiva congruità dello scopo dichiarato nello studio stesso e della metodologia utilizzata;

VISTO il documento “Linee guida sugli studi osservazionali (o non interventistici) di cui all'allegato 1, parte integrante e sostanziale del presente atto, predisposto dal Comitato Etico Regionale;

RITENUTO opportuno approvare il documento “Linee guida sugli studi osservazionali (o non interventistici)”, di cui all'allegato 1, parte integrante e sostanziale del presente atto, al fine di consentire una valutazione omogenea dei protocolli relativi agli studi medesimi da parte dei Comitati Etici operanti nel territorio regionale;

RILEVATA la necessità di istituire un registro regionale degli studi osservazionali, al fine di valutare l'incidenza e la congruità dei suddetti studi, nonché di elaborare report periodici sugli studi effettuati in Regione Lombardia;

RITENUTO di demandare ad una successiva circolare, a cura della competente struttura regionale, le modalità di attuazione del suddetto registro e dei citati report;

VISTO l'art.17 della L.R. 23.7.1996, n.16 e successive modificazioni e integrazioni, che individua le competenze ed i poteri dei Direttori Generali;

VISTA la DGR. n. VII/4 del 24.5.2000 avente ad oggetto "Avvio della VII legislatura. Costituzione delle Direzioni Generali e nomina dei Direttori Generali" e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTA la DGR n. VII/11699 del 23.12.2002 "Disposizioni a carattere organizzativo (4° provvedimento 2002)" e successive modificazioni, con la quale è stato conferito l'incarico di Direttore Generale della Direzione Generale Sanità al dr. Carlo Lucchina;

DECRETA

1. di approvare le linee guida sugli studi osservazionali (o non interventistici) di cui all'allegato 1, parte integrante e sostanziale del presente atto, predisposte dal Comitato Etico Regionale, al fine di consentire una valutazione omogenea dei protocolli relativi agli studi medesimi da parte dei Comitati Etici operanti nel territorio regionale;
2. di istituire un registro regionale degli studi osservazionali (o non interventistici), al fine di valutare l'incidenza e la congruità degli studi stessi, nonché di elaborare report periodici sugli studi effettuati in Regione Lombardia;
3. di demandare ad una successiva circolare, a cura della competente struttura regionale, le modalità di attuazione del suddetto registro e dei citati report.

Carlo Lucchina

Linee-guida sugli studi osservazionali (o non interventistici)

1. Quadro di riferimento

Nella circolare del 2 settembre 2002, n. 6 (G.U. n. 214 del 12 settembre 2002) il Ministero della Salute ha definito i criteri per la valutazione di studi clinici osservazionali (non interventistici) da parte dei comitati etici istituiti ai sensi dei decreti del Ministero della salute del 18 marzo 1998, pubblicati nella Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998.

La Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001, recepita dal Governo Italiano con Decreto Legislativo del 24 giugno 2003, n. 211 (G.U. n. 184 del 9 agosto 2003) dichiara d'altra parte che non rientra nel suo ambito di applicazione "la sperimentazione non interventistica" (cioè qualsiasi studio che non preveda formalmente un processo di valutazione sperimentale, con un disegno "controllato", dell'efficacia di procedure diagnostiche, terapeutiche o riabilitative).

Al di là della insoddisfacente specificità delle definizioni, gli studi osservazionali (non interventistici) sono sempre più frequentemente sottoposti all'attenzione dei C.E., secondo disegni e con protocolli che pongono problemi di interpretazione per quanto riguarda la opportunità e le modalità di una loro valutazione da parte dei C.E. stessi. Le definizioni che seguono si propongono come una guida di riferimento operativa.

2. Definizioni

2.1. Studi epidemiologici

Rientrano in questa categoria gli studi dell'epidemiologia classica (trasversali, longitudinali, caso-controllo) che hanno come finalità primaria la valutazione della distribuzione nelle popolazioni di patologie, di fattori di rischio, e del loro eventuale rapporto. L'esposizione ad interventi farmacologici è inclusa fra le variabili considerate, ma la sua analisi non può avere come obiettivo la verifica dell'efficacia o meno dei trattamenti sui singoli individui. Tali studi possono essere basati su dati raccolti ad hoc o sull'analisi di database amministrativi.

2.2. Studi farmacoepidemiologici

Per gli obiettivi che qui interessano, possono essere considerati come una categoria degli studi epidemiologici. Hanno come oggetto di interesse la descrizione (trasversale, longitudinale) dell'andamento dell'esposizione di popolazioni (generali, e/o pre-definite) alle prescrizioni farmacologiche. Possono essere utilizzati anche a fini di stime farmaco-

economiche, di qualità prescrittiva generale, di carichi assistenziali (nel caso che i database prescrittivi, che costituiscono normalmente la fonte di dati, siano collegati o integrati, ad esempio, con quelli relativi ai ricoveri).

Come gli studi epidemiologici, non sono riconducibili a valutazioni dirette di farmaci/terapie in termini di efficacia e di sicurezza/rischio, né in rapporto agli individui, né alle popolazioni.

2.3. Studi di farmacovigilanza

Sono riconducibili a questa categoria tutte le strategie di studio che mirano principalmente a valutare il profilo di sicurezza/accettabilità del singolo farmaco, e/o di terapie complesse, nelle “normali” condizioni di utilizzazione, su grandi numeri di pazienti, in popolazioni non-selezionate, o in popolazioni particolari (es. anziani, età pediatrica). Le metodologie sono diverse, includendo dalla segnalazione spontanea, alla farmacovigilanza attiva, agli studi caso-controllo, a (più raramente) studi prospettici di coorte. Le fonti di dati possono essere banche di dati amministrativi specificamente orientate a questo scopo, e, più frequentemente, protocolli ad hoc con schede di raccolta dati mirate a farmaci e/o problemi e/o popolazioni.

2.4. Studi di valutazione

Si possono utilmente distinguere le seguenti strategie e metodologie di ricerca:

2.4.1. Studi di valutazione della qualità della cura e di descrizione dei profili assistenziali. Tali studi (che richiamano quelli in 2.1) sono condotti come indagini trasversali, senza possibilità di trarre inferenze sul rapporto esistente fra procedure utilizzate e risultati o esiti. In questi studi i dati vengono per lo più ottenuti direttamente da database esistenti (cartelle cliniche computerizzate, dati amministrativi).

2.4.2. Studi osservazionali prospettici. Sono rivolti esplicitamente a valutare con “misure di esito” (=end points clinici, e/o assistenziali, e/o di qualità di vita) il profilo di efficacia/sicurezza di farmaci, o di strategie assistenziali di cui possono far parte farmaci, prescritti conformemente alle indicazioni dell’AIC, ed utilizzati nelle condizioni di normale pratica clinica.

L’assegnazione del/la paziente ad una determinata strategia terapeutica risponde ai suoi bisogni clinici ed è del tutto indipendente dalla decisione di includerlo/a nello studio. Definizioni equivalenti, che mettono più specificamente in evidenza l’uno o l’altro obiettivo sono: studi di outcome (o di esito); di efficacia epidemiologica (o di trasferibilità, effectiveness).

3. Implicazioni operative per le competenze e le attività dei C.E.

- 3.1. Secondo la logica di esclusione della direttiva europea. (G.U. n. 184 del 9 agosto 2003), e la indicazione propositiva della Circolare Ministeriale (G.U. n. 214 del 12 settembre 2002) rientrano direttamente nelle competenze dei C.E. solo gli studi osservazionali prospettici, così come definiti al punto 2.4.2: Le ragioni principali sono due:
- a) oggetto ed obiettivo principale degli studi non sono le “procedure” ma la valutazione di ciò che succede a pazienti reali (non a popolazioni valutate a fini epidemiologici), ognuno dei quali è seguito nella sua storia clinica ed entra nella ricerca per il fatto di ricadere nella competenza assistenziale della/e struttura/e che il C.E. rappresenta;
 - b) questi studi si pongono esplicitamente l’obiettivo di produrre conoscenze destinate ad ampliare ed ottimizzare il profilo di efficacia-sicurezza al di là di quanto noto dagli studi pre-registrazione: i protocolli (secondo quanto sottolineato nella Circolare Ministeriale) devono rispondere a criteri di rigore e controllo strettamente comparabili a, e coerenti con, quelli sperimentali.
- 3.2 È ragionevole e raccomandabile che tutti gli studi che coinvolgono direttamente, a diverso titolo, operatori e/o l’uso di dati clinici di pazienti che sono (o sono stati) in carico alla stessa struttura, vengano notificati al C.E., che può in tal modo:
- avere un’idea più generale dei contenuti e della intensità della ricerca in corso nell’ambito dell’area assistenziale di loro competenza;
 - decidere se e come verificare esplicitamente la congruenza delle proposte di studio con gli obiettivi di ogni ricerca che assume la “pratica” come suo punto di riferimento e di osservazione: migliorare le condizioni di conoscenza e la fruibilità delle cure (v. Documento programmatico sulla sperimentazione clinica dei medicinali. Guida all’adozione dei decreti attuativi. Bollettino d’informazione sui farmaci N.1, 2004).
- 3.3 Valgono evidentemente per tutti gli studi sopra ricordati i principi generali e le regole vigenti che riguardano:
- il trattamento dei dati personali;
 - i conflitti di interesse, economici e non. La verifica dell’esistenza di quest’ultima condizione si configura di fatto come la causa principale, se non l’unica, che può motivare un C.E. a formulare un giudizio di merito per protocolli altrimenti oggetto solo di notifica.

- 3.4 Per l'intrinseca natura degli studi non interventistici di qualsiasi tipologia, basati sulla normale pratica clinica, non è richiesta alcuna copertura assicurativa specifica, essendo gli atti medici in essi contemplati già compresi nella copertura assicurativa valida per le strutture in cui lo studio viene condotto.
- 3.5 La Tabella propone un quadro riassuntivo sinottico delle condizioni di presentazione ai C.E. dei protocolli di ricerca corrispondenti ai disegni sopra definiti.

Tipologia dello studio osservazionale	Richiesta di approvazione al C.E.	Notifica al C.E.	Documentazione da inviare al C.E.	Copertura assicurativa
Studi epidemiologici	No	Si	Sinossi del protocollo; Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni; Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi; Identificazione delle fonti di finanziamento; Attestazione di copertura di eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio; Nota informativa al paziente e modulo di consenso al trattamento dei dati personali (non richiesto per analisi da database amministrativi).	No
Studi farmacoepidemiologici	No	Si	Sinossi del protocollo; Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni; Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi; Identificazione delle fonti di finanziamento;	No
Studi di farmacovigilanza	No	Si	Sinossi del protocollo; Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni; Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi; Identificazione delle fonti di finanziamento; Attestazione di copertura di eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio; Nota informativa al paziente e modulo di consenso al trattamento dei dati personali (non richiesto per analisi da database amministrativi).	No
Studi di valutazione della qualità della cura e di descrizione dei profili assistenziali	No	Si	Sinossi del protocollo; Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni; Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi; Identificazione delle fonti di finanziamento; Attestazione di copertura di eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio; Nota informativa al paziente e modulo di consenso al trattamento dei dati personali (non richiesto per analisi da database amministrativi).	No
Studi osservazionali prospettici	Si		Protocollo dello studio; Sinossi del protocollo; Scheda raccolta dati; Modulo informativo per il paziente; Modulo di consenso al trattamento dei dati personali; Identificazione delle fonti di finanziamento; Attestazione di copertura di eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio; Lista dei centri partecipanti e relativi responsabili, nell'ipotesi di studi multicentrici; Curriculum-vitae professionale dello sperimentatore; Proposta di convenzione con riferimento particolare agli aspetti finanziari.	No