

RACCOMANDAZIONI PER LA CONDUZIONE DI STUDI CLINICI SPONTANEI PROPOSTI DAI RICERCATORI

Partecipanti al gruppo di lavoro:

SIF: Mario Del Tacca, Alessandro Mugelli
SIFO: Anna Malesci, Stefano Visintin
SSFA: Luciano M. Fuccella, Cristina Pintus, Daniela Marcozzi, Emanuela Zagni

Introduzione

L'attuale normativa vigente in tema di sperimentazione clinica sui farmaci (DM 15.7.97 "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali") prevede che uno studio clinico possa avere come "Sponsor" (vedi paragrafo 1.53 dell'allegato 1 del DM 15.7.97) "un individuo, una Società, un'Istituzione, oppure un'organizzazione che, sotto la propria responsabilità, dà inizio, gestisce e/o finanzia uno studio clinico". Quindi, oltre all'Azienda farmaceutica, anche un Ente o una Società scientifica o lo Sperimentatore stesso possono fungere da Sponsor di una sperimentazione clinica; la stessa normativa prevede infatti (vedi paragrafo 1.54 dell'allegato 1) che lo Sperimentatore che dà inizio e conduce, da solo o con altri, uno studio clinico e che sotto la propria responsabilità somministra e distribuisce ai soggetti il prodotto sperimentale è uno Sperimentatore-Sponsor e come tale deve assumersi anche tutti gli obblighi di uno Sponsor, elencati al paragrafo 5 dello stesso decreto.

Mentre le responsabilità ed i compiti dello Sperimentatore sono conosciuti e vengono rispettati in misura soddisfacente da parte dei medici ricercatori che sono già stati coinvolti dalle Aziende farmaceutiche nella realizzazione di studi clinici, non sono altrettanto note ai medici ricercatori le implicazioni pratiche derivanti dagli obblighi normativi di uno Sponsor. Il presente documento vuole offrire una linea guida di riferimento ai Comitati Etici ed ai ricercatori clinici che intendono eseguire spontaneamente ed autonomamente, quindi senza un'Azienda farmaceutica-Sponsor, una ricerca clinica.

Il testo è stato preparato da una Commissione di esperti, sia dei criteri di Buona Pratica Clinica che delle normative e metodologie della sperimentazione clinica, appartenenti alla SIF (Società Italiana di Farmacologia), alla SIFO (Società Italiana dei Farmacisti Ospedalieri) e alla SSFA (Società di Scienze Farmacologiche Applicate).

Premesse e definizioni

- **Qualsiasi impiego di farmaci, diverso da quello autorizzato dal Ministero della Salute e quindi diverso da quanto indicato nel foglietto interno o nella scheda tecnica dei farmaci in commercio, è da considerarsi un uso sperimentale del farmaco; quindi farmaci non disponibili sul mercato sono da considerare farmaci sperimentali.**

- **Per qualsiasi impiego sperimentale di un farmaco** (o di più farmaci), *al di fuori dell'uso compassionevole* e in qualsiasi fase di studio (fase I, II, III o IV) esso venga proposto, deve essere applicata la procedura e la normativa di Buona Pratica Clinica e quindi quanto descritto nel **DM 15.7.97** già citato.
- Prima che una sperimentazione clinica possa iniziare devono essere ottenute:
 - **l'approvazione del Comitato Etico locale di competenza;**
 - l'approvazione del Ministero della Salute (vedi DM 28.7.77 e 25.8.77 per i farmaci di nuova istituzione e Decreto 18.03.98 e circolare 5 ottobre 2000, n.15 per i farmaci di non nuova istituzione; per alcune categorie di farmaci vedi anche DM 13.5.99);
 - l'autorizzazione dell'Amministrazione dell'ente sanitario dove verrà condotta la sperimentazione clinica.

Le responsabilità ed i compiti dello Sperimentatore – Sponsor

Come indicato nelle premesse, lo Sperimentatore - Sponsor (**di seguito il Ricercatore**) deve assumersi entrambe le responsabilità di Sperimentatore e di Sponsor, attenendosi a quanto descritto ai capitoli 4 e 5 dell'allegato 1 del **DM 15.7.97**. Di seguito vengono riassunte le responsabilità e le procedure che il Ricercatore, ma anche una Società scientifica o una organizzazione di ricerca o altri, devono tenere in considerazione quando intendono attivare e condurre una sperimentazione clinica senza la "sponsorizzazione" dell'Azienda farmaceutica.

1.

Il Ricercatore deve adottare e mantenere attivo un sistema di assicurazione e di controllo della qualità: avere delle istruzioni scritte per le attività che vengono svolte nell'ambito della sperimentazione clinica; nominare un monitor competente per svolgere le attività di monitoraggio in ogni fase dello studio clinico; avvalersi di un qualificato statistico/esperto di analisi dei dati, che assicuri il corretto disegno del protocollo e della scheda raccolta dati, e successivamente si occupi della gestione e verifica dei dati sia per lo svolgimento di analisi statistiche che per la preparazione di rapporti sulla sperimentazione.

Se l'inserimento e la trasmissione dei dati della sperimentazione verranno effettuati con mezzi informatici, dovrà accertarsi che esistano e vengano applicate procedure scritte che regolino la sicurezza del sistema (accessi controllati, traccia delle correzioni eseguite) e le descrizioni tecniche del sistema (completezza, precisione e affidabilità del sistema, validazione).

Se intende affidare le suddette mansioni, inclusa quella di Quality Assurance, a terzi (per esempio ad una CRO oppure a consulenti esperti) deve verificare che i contratti descrivano dettagliatamente le responsabilità ed i compiti demandati. Tutti i compiti non specificatamente delegati restano di competenza del Ricercatore.

Di tutto il personale che verrà coinvolto nella sperimentazione clinica, il Ricercatore dovrà conservare un curriculum vitae aggiornato, che documenti la qualifica professionale e la competenza necessaria alla mansione che i partecipanti alla ricerca dovranno assicurare; la ripartizione dei compiti assegnati nello studio deve essere indicata nell'elenco ufficiale dei partecipanti allo studio.

2.

Il Ricercatore deve definire chiaramente, prima che inizi la sperimentazione clinica, se esiste un finanziamento destinato allo studio: devono essere indicati i costi della ricerca e deve essere dichiarato chi (un Ente, una Società/Fondazione scientifica) sosterrà le relative spese (per gli esami, le indagini cliniche, la polizza assicurativa, i farmaci, l'elaborazione dei dati).

Il Ricercatore dovrà inoltre specificare chi è responsabile per la raccolta e gestione dei dati e a chi appartiene la proprietà dei risultati dello studio (sia per l'identificazione dei proprietari che per

un'eventuale successiva cessione dei dati stessi a terzi è opportuno un accordo scritto tra le parti interessate, specialmente se lo studio coinvolge più ricercatori). Coerentemente con la natura spontanea dello studio, i risultati dovrebbero comunque appartenere al Ricercatore.

Per riassumere e documentare i suddetti aspetti gli Autori del presente documento consigliano che il Ricercatore compili l'allegata "autocertificazione" (**vedi allegato nr.1**) e la inoltri al Comitato Etico locale insieme alla documentazione per lo studio.

3.

Il Ricercatore deve anche accertarsi di poter conservare tutti i documenti relativi allo studio (vedi elenco documenti essenziali al paragrafo 8 dell'allegato 1 del Decreto 15.7.97) per il tempo stabilito dalle disposizioni normative applicabili.

4.

Il Ricercatore deve verificare che per i laboratori coinvolti nelle analisi o indagini cliniche previste dalla ricerca, siano disponibili certificazioni di qualità, il curriculum vitae dei direttori ed i valori normali o gli standard delle prove previste nel protocollo di studio.

5.

Deve essere cura del Ricercatore attivare un'assicurazione che copra eventuali danni derivanti ai pazienti dalla loro partecipazione alla sperimentazione clinica e le spese per il trattamento medico dei pazienti lesi.

6.

Prima di dare inizio alla sperimentazione, il Ricercatore deve sottoporre tutte le richieste necessarie alle autorità regolatorie, affinché esse diano l'autorizzazione ad iniziare la sperimentazione. Per questa formalità deve procurarsi tutta la documentazione richiesta dalla normativa vigente (vedi elenco sotto "Premesse e Definizioni"); nonché tutte le informazioni relative ai dati preclinici e clinici che giustificano la ricerca clinica proposta e le informazioni sulla sicurezza del prodotto (reperibili nella letteratura scientifica, nelle banche dati, presso i servizi di documentazione delle Aziende farmaceutiche.)

7.

Prima di dare inizio alla sperimentazione, il Ricercatore deve ottenere il parere favorevole dal Comitato Etico locale, inviando tutta la documentazione richiesta. Se il Comitato Etico dovesse richiedere ulteriori informazioni o modifiche al protocollo o al testo di informazioni al paziente, il Ricercatore è tenuto a soddisfare tali richieste.

Per ogni modifica al protocollo deve essere preparato un emendamento che il Ricercatore dovrà sottoporre al Comitato Etico, insieme alle correzioni apportate al testo di informazione al paziente, ed attendere il parere favorevole prima di arruolare altri pazienti.

Infine, una volta arruolato il primo paziente, il Ricercatore dovrà inviare al Ministero della Salute la comunicazione di inizio della sperimentazione (come richiesto dalla circolare 15 del 5.10.00).

8.

Dato che il contenuto scientifico dello studio non può prescindere dagli aspetti etici, il Ricercatore interessato alla conduzione di una sperimentazione farmacologica dovrebbe comunque garantire la disponibilità di fondi necessari a condurre lo studio, che gli possono derivare da finanziamenti da parte del MIUR, Ministero della Salute, CNR, da associazioni e fondazioni per la ricerca clinica. La disponibilità di un finanziamento rende peraltro più che mai libero sia lo studio che il Ricercatore e non può dare origine a dubbi possibili sulla proprietà intellettuale e giuridica dei dati raccolti. Sarà

cura del Ricercatore presentare un piano dei costi della sperimentazione all'Amministrazione Sanitaria di appartenenza.

Una possibile alternativa potrebbe essere quella in cui un'Azienda farmaceutica, che offra un sostegno economico parziale per uno studio spontaneo proposto e gestito da Ricercatori, possa essere identificata come "Co-Sponsor" dello studio stesso, con tutti gli obblighi ed i diritti connessi. Resta dubbia in questo caso la spontaneità e la proprietà dei dati: il Ricercatore è tenuto ad assicurare la massima chiarezza e trasparenza su questi aspetti.

9.

Oltre a segnalare all'ente sanitario di competenza tutte le reazioni avverse gravi, come previsto dalla normativa vigente, il Ricercatore deve comunicare urgentemente tutti gli eventi avversi gravi, verificatisi durante la sperimentazione, al Comitato Etico ed agli eventuali altri Sperimentatori partecipanti allo studio.

Nel caso che la sperimentazione venisse interrotta, il Ricercatore è obbligato ad informare il Comitato Etico e l'Amministrazione Sanitaria. In ogni caso, al termine della sperimentazione clinica, al Ricercatore spetta scrivere il rapporto finale secondo i tempi e le modalità indicate dal Comitato Etico ed eventualmente dall'ente sanitario.

Sia in caso di interruzione che di rinuncia o di completamento della sperimentazione, il Ricercatore deve darne comunicazione al Ministero della Salute.

10.

Il Ricercatore è tenuto a procurarsi il farmaco sperimentale: lo può ottenere tramite la Farmacia (se disponibile in commercio) o deve chiedere la fornitura direttamente all'Azienda farmaceutica; comunque il farmaco sperimentale deve essere conservato nella Farmacia ospedaliera.

Alla richiesta del farmaco sperimentale, è prevedibile che l'Azienda farmaceutica chieda di conoscere l'uso clinico proposto; potrebbe dichiararsi contraria alla ricerca e quindi non fornire il farmaco.

Se invece la richiesta verrà soddisfatta, l'Azienda farmaceutica fornirà gratuitamente il farmaco richiesto, insieme ad una dichiarazione scritta in cui chiarisce al Ricercatore che la responsabilità per l'impiego del farmaco e le eventuali conseguenze del trattamento restano totalmente a carico del Ricercatore, così come la proprietà dei dati che saranno raccolti.

Se lo studio clinico prevedesse un trattamento randomizzato in doppio cieco, il Ricercatore dovrà farsi preparare dalla Farmacia le confezioni idonee per assicurare la cecità dello studio, comprensive delle buste chiuse per la decodifica del trattamento dei singoli pazienti.

Inoltre il Ricercatore provvederà a farsi fornire dall'Azienda farmaceutica, se richiesti dai regolamenti locali, i controcampioni dei lotti che utilizzerà per la sperimentazione.

Commenti e note conclusive

In conclusione, le normative vigenti in Italia sono sufficientemente chiare sugli aspetti tecnici e operativi relativi all'attivazione, gestione e conduzione di studi clinici in cui Azienda farmaceutica e sperimentatore ricoprono i ruoli "tradizionali" di committente e incaricato di uno studio clinico. Non risultano invece ancora ben definite le responsabilità degli studi spontanei attivati e gestiti autonomamente da uno o più Ricercatori (che quindi ricoprono il ruolo di Sperimentatore-Sponsor) e per i quali le Aziende farmaceutiche o altri Enti, Società, offrano, dietro richiesta dei Ricercatori (o dell'amministrazione sanitaria o del Comitato Etico corrispondenti) un parziale aiuto economico (per esempio per coprire i costi della polizza assicurativa che il Ricercatore o l'ente altrimenti non sarebbero in grado di sostenere).

Gli Autori ritengono che in questi casi il Ricercatore debba chiarire, già al momento della presentazione della domanda di autorizzazione della sperimentazione clinica alle Autorità sanitarie e al Comitato Etico, chi assumerà il ruolo di Sponsor (con tutte le responsabilità ed i doveri indicati nel **DM. 15.7.97**, paragrafo 5). Il Ricercatore dovrà anche chiarire da chi e a quale titolo provengano eventuali finanziamenti a sostegno della ricerca. Dei contributi liberali dovranno essere specificati in modo trasparente la provenienza, l'importo, le finalità ed il beneficiario (Ente sanitario, Università, Associazione, Società scientifica). A queste condizioni al donatore del contributo finanziario (per esempio un'Azienda farmaceutica) non dovrebbero essere attribuiti automaticamente gli obblighi e le responsabilità di uno Sponsor né alcun diritto sulla proprietà intellettuale e legale dei risultati.

A questo proposito gli Autori condividono pienamente quanto viene sostenuto nell'editoriale firmato dai direttori delle principali riviste mediche e apparso sul New England Journal of Medicine (NEJM, 2001; 345: 825). L'editoriale sottolinea l'importanza che i Ricercatori abbiano un ruolo primario nel disegno e nella conduzione degli studi, che l'analisi non sia delegata agli Sponsor che finanziano la ricerca, e che i Ricercatori siano liberi di pubblicare e diffondere i risultati delle ricerche da loro condotte e non siano condizionati da vincoli di proprietà da parte degli Sponsor. Le riviste scientifiche si dovrebbero impegnare a favorire il rispetto di queste regole chiedendo agli autori degli articoli di dichiarare in modo esauriente il ruolo da loro svolto nella ricerca e a chi è stata attribuita la responsabilità dell'analisi dei dati.

Da questo deriva la nostra richiesta di far dichiarare al Ricercatore e all'Azienda che intenda concedere il farmaco quanto riportato nel documento qui allegato, cioè l'assenza di rapporti economici tra il Ricercatore e quell'Azienda, e il totale disinteresse alla ricerca e alla proprietà dei dati da parte della stessa Azienda. Ricordiamo che i principi espressi nell'editoriale valgono anche per gli studi clinici sponsorizzati dalle Aziende farmaceutiche.

Allegato nr. 1

DICHIARAZIONE

In relazione al progetto di ricerca:

.....
.....
.....

1.) Io sottoscritto in qualità di Sperimentatore-Sponsor dichiaro che per lo svolgimento della mia attività non riceverò alcun compenso e che il tipo di ricerca non comporta aggravio di costi per il Servizio Sanitario Nazionale *(nel caso in cui vi siano dei costi aggiuntivi direttamente imputabili al progetto sperimentale dovranno essere indicati i fondi sui quali tali costi graveranno)*.

2.) Io sottoscritto, per conto della Ditta/Azienda farmaceutica che fornirà gratuitamente il farmaco, dichiaro che la stessa Azienda non ha interessi nei confronti della ricerca, compresa la proprietà dei risultati.
OPPURE

3.) Io sottoscrittoin qualità di Sperimentatore/Sponsor della sperimentazione clinica dichiaro che la Ditta/Azienda farmaceutica fornirà gratuitamente il farmaco per la sperimentazione in oggetto; dichiaro inoltre che la stessa ditta non sostiene i costi della ricerca *(nel caso invece ci sia un contributo dell'Azienda, dichiarare la tipologia, l'entità ed il beneficiario)* e in ogni caso la rinuncia dell'Azienda alla proprietà dei dati.

4.) Io sottoscritto, in qualità di Sperimentatore-Sponsor dichiaro che i risultati scientifici della ricerca resteranno a disposizione dell'Università degli Studi di ... *(se lo sperimentatore è dipendente universitario)* o dell'Azienda Ospedaliera ... o ASL....o IRCCS.....

I punti 1.) e 4.) devono essere compilati sempre mentre, a seconda del caso, verranno compilati il punto 2.) oppure il punto 3).

.....
(lo Sperimentatore-Sponsor)

.....
(luogo e data)