

**Regione Emilia-Romagna
Comitato Etico Regionale – Sezione A**

PUNTI DA CONSIDERARE NELLA VALUTAZIONE DEGLI STUDI “NO PROFIT”

Premessa

Il tema della ricerca indipendente è stato introdotto normativamente con il D.M. 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”**, emanato ai sensi dell'art. 20, comma 4, del D.Lgs n. 211/2003.

Inoltre, il Decreto prevede quali strumenti di verifica degli studi no profit, gli allegati 1 e 2, rappresentando il primo una check list relativa ai principi che devono essere presenti e il secondo la dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi dello Sperimentatore proponente.

Le ricerche no profit devono assicurare le stesse garanzie richieste agli studi profit e per questo devono essere condotte tenendo conto dei principi GCP di cui all'allegato 1 al D.M. 15 luglio 1997 e dei principi di cui al D.Lgs n. 200/2007.

Viene, inoltre, richiesto al promotore no profit l'osservanza degli stessi adempimenti regolatori in tema di farmacovigilanza imposti ai promotori profit dagli artt. 16 e 17 del D.Lgs. 211/2003.

A presidiare che venga garantita la rilevanza etica della conduzione degli studi sono chiamate le Aziende sanitarie pubbliche e private, responsabili della osservanza dei “principi GCP” degli studi no profit di cui sono promotori e degli studi promossi da enti e associazioni esterne su cui devono comunque vigilare, affinché tali garanzie siano salvaguardate. È auspicabile, tuttavia, che i CE assumano il compito di sensibilizzare le Direzioni aziendali affinché venga costantemente condotta tale attività di vigilanza sulle modalità di conduzione degli studi, in quanto non può esaurirsi il mandato dell'organismo nel rilascio del parere e nella richiesta almeno annuale dell'aggiornamento amministrativo degli studi approvati.

Requisiti delle sperimentazioni cliniche no profit dei medicinali

Il decreto fissa condizioni e prescrizioni relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche finalizzate al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non a fini industriali e per essere tale la sperimentazione, deve contenere precisi **requisiti**:

a) che il promotore sia struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o IRCCS o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali.

La verifica di tale requisito, a parte per le strutture sanitarie pubbliche la cui istituzione è nella norma, va espletata dal Comitato Etico visionando lo statuto dell'associazione/ente/società scientifica/fondazione al fine di verificare l'assenza di fini di lucro.

b) che il promotore non sia il proprietario del brevetto del farmaco sperimentale e che non abbia cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco sperimentale.

Il Promotore non deve essere proprietario del brevetto del farmaco e non deve avere cointeressenze di tipo economico con la società che produce il farmaco stesso. A tal proposito occorre non dimenticare **il tema del conflitto di interessi** dello sperimentatore. A titolo esemplificativo si elencano alcune circostanze che richiedono riflessione:

- durante la conduzione di uno studio no profit promosso da uno sperimentatore può accadere che ne scaturisca un prodotto inventivo eventualmente brevettabile: quando possiamo dire che lo studio sta diventando profit, cioè ha una finalità di lucro? Quando siamo certi che l'invenzione diventando un brevetto è veramente commerciabile?

Parrebbe ragionevole ritenere che lo studio modifichi la sua natura da no profit a profit solo quando le attività di valorizzazione sono tali per cui si è in presenza della stipula di un contratto con un soggetto interessato all'acquisto del brevetto stesso o comunque laddove si abbia effettivamente un ritorno economico. In tal caso lo studio deve essere emendato e sottoposto nuovamente al CE in quanto divenuto profit, con il conseguente pagamento di tutte le spese generate dallo studio stesso, compresa la tariffa del CE. E', tuttavia, necessario che nell'originaria Informativa al paziente sia prevista questa possibilità di valorizzazione commerciale e tutela brevettuale di un eventuale prodotto inventivo con il relativo rilascio del consenso.

- Uno sperimentatore promuove uno studio avente ad oggetto un "qualcosa" di cui ha il brevetto: lo studio è quindi profit? Il D.M. 17.12.2004 è riferito ai farmaci e può essere esteso per analogia ai dispositivi medici; se lo studio ha invece per oggetto prodotti inventivi diversi, il requisito del decreto sulla proprietà del brevetto non si ritiene applicabile.

Occorre, infine, ricordare il rischio di danno erariale nel caso in cui a studio concluso o ancora in corso cambino le condizioni per cui lo studio diventa profit, ma non si proceda alla richiesta di rimborso dei costi sostenuti dall'Azienda con emendamento sostanziale. A tal proposito, si osserva che vengono presentate, se pur sporadicamente, richieste di emendamenti di studi che da no profit mutano in profit per la decisione da parte del promotore no profit di cedere i dati all'industria.

c) che la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, la sua esecuzione e i suoi risultati appartengano al promotore.

A tal proposito occorre verificare attentamente gli agreements o atti di donazione modale tra il promotore no profit ed enti terzi erogatori, di frequente prevalentemente commerciali, che propongono impianti contrattuali decisamente farmaco/dispositivi-orientati (a differenza di quanto prescritto dal D.M. 17.12.2004). Ciò può indebolire (fortemente) l'indipendenza dello studio che viene ad assumere una valenza di sviluppo di nuove indicazioni o di acquisizione di nuove conoscenze più per conto dell'industria che della comunità scientifica. Occorre, pertanto, prestare attenzione all'intero articolato di questi contratti, i cui i possibili articoli critici sono elencati nel **documento qui allegato** cui si rinvia.

Il supporto economico o sotto forma di beni/servizi da parte di terzi non deve modificare i requisiti e le condizioni di cui all'art. 1 del Decreto, né influenzare l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori (art. 2, comma 7).

d) che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro.

La finalità non deve assolutamente essere commerciale e/o di lucro e a tal proposito occorre richiamare due Circolari AIFA del 10.07.2012 e del 09.11.2012 che hanno, da un lato, voluto chiarire alcuni aspetti degli studi no profit, ma nel contempo hanno introdotto una terza fattispecie di studio. È stata presa la definizione di promotore data dall'art. 2, comma 1, lett. e) del D.Lgs. n. 211/2003 ("una persona, una società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica") cui sono stati aggiunti i requisiti supplementari del D.M. 17.12.2004, e si è detto che:

“Nel caso in cui un promotore, con le caratteristiche previste dal Decreto intenda promuovere uno studio al di fuori delle condizioni e prescrizioni del Decreto, questo studio si potrà connotare come:

a) sperimentazione con prodotti in fase di sviluppo (senza AIC)

oppure

b) sperimentazione finalizzata allo sviluppo industriale di un medicinale e comunque ai fini di lucro” e non avrà i requisiti per usufruire delle agevolazioni economiche del D.M. 17.12.2004.

Quindi, le sperimentazioni finalizzate allo sviluppo industriale di un medicinale, o di un device, o comunque classificate come a fini di lucro possono essere promosse anche da promotori con le caratteristiche del Decreto, fermo restando che tali sperimentazioni sono a tutti gli effetti da ritenere come industriali. Infatti, recentemente è successo che per proposte di studio avanzate da promotori no profit non sono state richieste le agevolazioni previste, perché, come anche dichiarato in modo trasparente, è previsto che i dati dello studio vengano ceduti all’industria; capita inoltre di osservare che vengono presentate, se pur sporadicamente, richieste di emendamenti di studi che da no profit mutano in profit per la decisione da parte del promotore no profit di cedere i dati all’industria.

La Legge 11 gennaio 2018, n. 3 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di Medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”. (GU n. 25 del 31-1-2018), all’art. 1 prevede tra le diverse deleghe, anche le seguenti:

- *la revisione della normativa relativa agli studi clinici senza scopo di lucro e agli studi osservazionali;*
- *il riordino della normativa di cui al D.M. 17 dicembre 2004 sulla ricerca indipendente, in particolare modificando l'articolo 1, comma 2, lettera d), nel senso di prevedere la possibilità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione all'azienda farmaceutica e la loro utilizzazione a fini di registrazione, per valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca, e di stabilire che l'azienda farmaceutica rimborsi le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione nonché le mancate entrate conseguenti alla qualificazione dello studio come attività senza fini di lucro.*

Infatti, è intervenuto il Decreto legislativo del 7 Maggio 2019 recante attuazione della delega per il riassetto della normativa in materia di sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, ai sensi dell’art. 1, commi 1 e 2, della Legge 11 gennaio 2018, n. 3, di prossima pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale, che prevede, tra l’altro, quanto segue all’art. 1 (Modifiche al decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200), comma 1, lett. a):

1. Al decreto legislativo 6 Novembre 2007, n. 200, sono apportate le seguenti modifiche:

- a) all’articolo 1, comma 1:

- 1) alla lettera r) dopo le parole “a fini commerciali” sono inserite le seguenti: **“ovvero senza scopo di lucro”**

c) all’articolo 6, dopo il comma 6, sono aggiunti, infine, i seguenti: **“6-bis. Al fine di valorizzare le sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro, anche a basso livello di intervento, è consentita la cessione dei relativi dati nonché dei risultati della sperimentazione a fini registrativi. In tali casi è fatto obbligo al promotore o al cessionario di sostenere e rimborsare le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione, nonché corrispondere, a seguito dell’eventuale riqualificazione dello studio stesso come attività con scopo di lucro, le relative tariffe, ivi comprese le potenziali entrate derivanti dalla valorizzazione della proprietà intellettuale.**

6-ter. Con decreto del Ministro della salute, da emanarsi entro il 31 Ottobre 2019, sentito il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, sono stabilite misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a individuare le modalità di coordinamento tra i promotori, pubblici e privati, nell'ambito della medesima sperimentazione clinica o studio clinico, anche al fine di acquisire informazioni a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali. Con il medesimo decreto sono introdotti criteri per identificare le tipologie e i requisiti delle sperimentazioni senza scopo di lucro e le sperimentazioni con collaborazione tra promotori pubblici e privati, nonché per disciplinare le modalità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione al promotore e la loro utilizzazione a fini di registrazione”.

Pertanto, viene sancita, innanzitutto, la possibilità di cedere i dati di studi no profit all'industria per fini regolativi, attualmente comunque consentito dalla Circolare AIFA del 2012 più sopra citata. Tale cessione comporterà per il promotore o il cessionario l'obbligatorietà di sostenere i costi diretti e indiretti della sperimentazione, nonché il pagamento delle tariffe dei CE coinvolti nella sperimentazione stessa dal momento in cui è stata autorizzata. Pare più fumoso e poco chiaro il riferimento alle potenziali entrate derivanti dalla valorizzazione della proprietà intellettuale.

Si auspica che seppur non menzionato nella L. 3/2018, venisse previsto, in quanto di fondamentale importanza, che i pazienti che hanno partecipato allo studio no profit fossero informati fin dall'inizio della possibilità di modifica dello studio da no-profit a profit e che fosse lasciata loro la facoltà di decidere se continuare o meno a partecipare allo studio. Tale previsione non è stata considerata e, forse, sarebbe opportuno che fin dall'inizio venisse menzionata nel foglio Informativo per il paziente, in doverosa trasparenza, la possibilità che lo studio da no profit possa diventare profit a seguito della cessione dei dati all'industria che provvederà alla commercializzazione del farmaco interessato, la cui *ratio* dovrebbe comunque essere quella di *valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca*.

Si rimane, in particolare, in attesa del decreto del Ministro della Salute da emanarsi entro il 31 Ottobre 2019 che regolamerà “ex novo” le sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro (probabilmente abrogando il D.M. 17.12.2004), al fine di identificarne le tipologie e i requisiti e le sperimentazioni con collaborazione tra promotori pubblici e privati (la cd. “co-sponsorizzazione” di cui all'art. 72 del Regolamento europeo n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano), nonché per disciplinare le modalità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione al promotore e la loro utilizzazione a fini di registrazione”.

e) che sia finalizzata al miglioramento della pratica clinica e riconosciuta a tal fine dal Comitato Etico come sperimentazione rilevante e come tale parte integrante dell'assistenza sanitaria.

Per studi finalizzati al miglioramento della pratica clinica ai sensi dell'art. 1 del DM 17/12/2004, si intendono quelli che hanno come oggetto di indagine farmaci già in commercio (in possesso di AIC) e che si propongono di:

- confermare dati di efficacia e/o sicurezza nella popolazione reale, compresi i confronti diretti (quasi mai presenti negli studi regolativi);
- oppure di verificare/confermare un'ipotesi rilevante per la pratica clinica (ad esempio la modifica di una schedula di prescrizione o la sequenza di somministrazione di specifici farmaci) nell'ambito dell'uso clinico autorizzato;
- oppure di verificare efficacia/sicurezza di un uso off label consolidato nella pratica clinica in assenza di studi adeguati.

- Fanno eccezione gli studi con preparazioni galeniche o i farmaci orfani per i quali si ritiene opportuna una valutazione caso per caso.
- Il CE ha, pertanto, la responsabilità di verificare se lo studio no profit è finalizzato o meno al miglioramento della pratica clinica, valutando caso per caso. Tale verifica risulta di fondamentale importanza, in quanto:
- I costi aggiuntivi connessi alle sperimentazioni promosse dalle aziende sanitarie oppure da altro promotore no profit, riconosciute dal CE **come finalizzate al miglioramento della pratica** clinica, possono essere coperti con apposito Fondo aziendale della Ricerca, istituito ai sensi del DM 17/12/2004.
- gli eventuali costi aggiuntivi, compresi quelli per il farmaco sperimentale, connessi agli studi no profit, riconosciuti dal CE come **non finalizzati al miglioramento della pratica** clinica, nonché gli eventuali farmaci con AIC impiegati nello studio devono trovare copertura nel corrispettivo offerto dal Promotore no profit esterno o in un contributo proveniente da un terzo finanziatore, pur non assumendo tale finanziatore la qualità di Promotore.

Con le su citate circolari, si è voluto ulteriormente dettagliare che le **sperimentazioni non finalizzate al miglioramento della pratica clinica** (Art. 6 del D.M. 17.12.2004) - nell'accezione normativa di studio precoce che non avrà, se anche l'esito fosse promettente, una diretta applicazione nella pratica clinica, ma necessiterà di un ulteriore studio per confermarne i risultati - usufruiscono delle condizioni ed agevolazioni economiche, eccetto quanto previsto dall'art. 2, commi 1 e 2, del citato Decreto, ovvero:

- i medicinali con AIC non possono essere a carico del SSN
- le spese aggiuntive devono essere coperte da fondi per la ricerca *ad hoc* e non possono gravare sul fondo della struttura ove costituito per finanziare le sperimentazioni non commerciali.

Pertanto, tali tipologie di sperimentazioni potranno usufruire delle agevolazioni riguardanti l'esenzione dal pagamento dei *fees* dei CE e la possibilità (ma, in questo caso, dovremmo parlare di necessità), di avvalersi di eventuali fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da parte di terzi alle condizioni stabilite dal Decreto (art. 2, commi 6 e 7).

Possiamo, da quanto descritto in premessa, comprendere immediatamente come la stessa legge induce, specialmente per gli studi indipendenti non finalizzati al miglioramento della pratica clinica, a dover reperire i finanziamenti che consentano il rispetto della normativa e la sostenibilità dello studio per l'utilizzo di farmaci, per l'accensione delle polizze studio-specifiche (che rappresentano un costo considerevole per il promotore, dovendo provvedere alla relativa copertura di tutti i centri partecipanti allo studio) e per poter sostenere tutte le altre spese necessarie. Tali forniture devono essere dichiarate al momento in cui lo studio viene presentato al CE.

Pertanto, è responsabilità del Comitato etico verificare attentamente quanto segue:

- l'esistenza di tutti i requisiti previsti dal Decreto, affinché uno studio possa essere considerato no-profit.
- l'indipendenza dello studio in presenza di terzi finanziatori esaminando l'eventuale agreement o altro atto di donazione che regola il finanziamento/supporto per lo studio.
- la finalità dello studio al miglioramento della pratica clinica per la conseguente problematica dei costi dello studio, in quanto il D.M. prevede che se gli studi, pur essendo indipendenti,

non sono finalizzati al miglioramento della pratica clinica (art. 6), pur rispondendo ai requisiti a), b), c) e d), le relative spese sono a carico del promotore.

Una considerazione finale, ma non per questo meno importante è che, sebbene il D.M. 17.12.2004 sia rivolto agli studi indipendenti, farmacologici, è ormai prassi comune da parte dei Comitati etici **estenderne l'applicabilità a tutte le tipologie di studio no profit** (osservazionali, con dispositivi, interventistici in genere, su campioni biologici, studi preclinici...).

Si ritiene di poter sostenere che il D.M. 17.12.2004 possa estendere la sua applicabilità, quantomeno nei suoi principi, agli studi osservazionali su farmaci, su dispositivi medici, su altre tipologie di oggetto di indagine (interventi chirurgici, questionari, studi su campioni biologici...), ossia a studi di "pari rango" per la tipologia di studio, anche se aventi differenti oggetto di indagine, ma **non si ritiene potersi applicare ai progetti di collaborazione pubblico/privato preclinici che utilizzano materiale biologico di pazienti**.

Infatti, sempre più vengono presentate ai CE queste tipologie di studi come no profit in quanto a promotore accademico o aziendale pubblico.

Tali ricerche di tipo squisitamente preclinico, finalizzate per lo più alla definizione di meccanismi patogenetici di malattia, in cui la collaborazione scientifica fra gruppi di ricerca accademici e gruppi di ricerca industriali, sono spesso espressione di competenze scientifiche complementari, possono diventare strategiche per l'avanzamento rapido delle conoscenze nell'ambito di una determinata patologia. Tali ricerche talvolta non sono indirizzate nell'immediato al miglioramento della pratica clinica, ma possono avere l'obiettivo di generare le basi teoriche per lo sviluppo successivo di nuovi approcci diagnostici o di nuove strategie terapeutiche. In tali situazioni, l'industria può dare la disponibilità al finanziamento di ricerche condotte da gruppi accademici allo scopo di conseguire nuove conoscenze che autonomamente non sarebbe in grado di generare. Questa strategia è di indubbio vantaggio per entrambe le parti coinvolte, permettendo al ricercatore accademico di acquisire finanziamenti per lo sviluppo di progetti che fanno parte del proprio programma complessivo di ricerca (e che avrebbe cercato di condurre in ogni caso) e all'industria di acquisire conoscenze nuove che possono aiutarla per mirare meglio la propria strategia di sviluppo. La caratteristica principale di questo tipo di progettualità è pertanto la condivisione da parte del mondo accademico e del mondo industriale degli obiettivi di programma, che si identificano per entrambi nell'avanzamento delle conoscenze in un determinato settore della medicina, nella prospettiva dello sviluppo di nuovi approcci diagnostici e/o terapeutici. Pur mantenendosi una completa autonomia ideativa e operativa da parte del gruppo accademico coinvolto, tale impostazione collaborativa implica uno scambio di dati, una loro discussione critica, per arrivare alla loro interpretazione attraverso il coinvolgimento di competenze complementari, espresse dal ricercatore accademico da una parte e dai *team* di ricerca industriali dall'altra.

Questo tipo di dinamica trova ostacolo nel nostro contesto legislativo che, nell'intento di salvaguardare l'autonomia del ricercatore, non mette a sua disposizione gli strumenti necessari per attuare una vera reciprocità di collaborazione scientifica. Infatti, le convenzioni degli studi *no profit* impongono che il ricercatore accademico non possa articolare *progress report* dettagliati, con condivisione di dati sperimentali, ma possa solo fornire all'industria collaborante informazioni limitate all'aggiornamento sullo stato di avanzamento del programma. Pur nel totale rispetto della proprietà intellettuale dei dati, appannaggio dei ricercatori accademici, l'industria può inoltre richiedere un diritto di prelazione rispetto ad un eventuale utilizzo commerciale dei dati, qualora i risultati degli studi collaborativi eseguiti potessero avere prospettive in tal senso. Questa possibilità non è contemplata dalla nostra legislazione, mentre è ammessa dalla normativa degli altri Stati membri della UE e dagli Stati Uniti, creando quindi enormi difficoltà all'atto della stipula di un contratto fra le parti.

Queste progettualità si ritiene vadano escluse dall'applicabilità del D.M. 17.12.2004 e le motivazioni per escludere i progetti di collaborazione preclinici che utilizzano materiale biologico di pazienti dalla regolamentazione del D.M. 17.12.2004 riteniamo insistano sulle considerazioni di seguito riportate e ricavate dai principi normativi generali.

In generale la norma per poter essere applicata deve essere conosciuta nella sua *ratio* e nella volontà del legislatore affinché possa essere interpretata correttamente.

Il 1° comma dell'art. 12 delle disposizioni sulla legge in generale (cd. Preleggi) stabilisce le regole dell'interpretazione, prevedendo che «nell'applicare la legge non si può ad essa attribuire altro senso che quello fatto palese dal significato proprio delle parole secondo la connessione di esse e dalla intenzione del legislatore».

L'interpretazione logica è, quindi, quella che tende a precisare l'intenzione del legislatore. Tale tipo di interpretazione è definita anche «interpretazione teleologica» (da *telos* che in greco significa scopo, fine), perché essa cerca di cogliere lo scopo sociale, politico, economico che la norma intende perseguire. L'interpretazione letterale e quella logica vanno tra loro coordinate e integrate.

Per quanto riguarda il D.M. 17.12.2004 pare ragionevole considerare che la sua interpretazione debba essere restrittiva in quanto il suo ambito di applicazione è riferito a una determinata categoria di studi. Anche in base ai soggetti che compiono l'attività di interpretazione, quando si è trattato per l'AIFA di procedere con una interpretazione autentica (quella effettuata dallo stesso legislatore) ha sempre tenuto a precisare che l'ambito è quello degli studi farmacologici.

Poiché non sempre però è possibile trovare la norma che serve a regolare il caso concreto, in tale ipotesi si fa ricorso all'analogia che è il procedimento attraverso cui si cercano e si applicano norme che regolano casi simili o materie analoghe (*analogia legis*) o facendo ricorso ai principi generali dell'ordinamento giuridico (*analogia iuris*). Spesso i CE sono portati ad estendere per analogia il Decreto in questione anche a progettualità precliniche che nulla hanno a che fare con lo studio dei farmaci.

Esistono, tuttavia, dei limiti all'applicazione analogica. Il procedimento analogico, infatti, non è consentito, in base all'art. 14 delle disposizioni sulla legge in generale, per le leggi penali, per le leggi eccezionali. Sicuramente possiamo affermare che la normativa sulle sperimentazioni costituisce normativa speciale ("*lex specialis*") e ciò rafforza la tesi secondo cui non possiamo estendere analogicamente l'applicabilità del Decreto in questione che riguarda gli studi farmacologici peraltro di fasi avanzate a studi preclinici che rientrano in una ricerca completamente differente, con caratteristiche proprie assolutamente non equiparabili a quelle degli studi clinici farmacologici, né la norma opera, direttamente o indirettamente, un rimando o un richiamo ad altri ambiti di ricerca, anzi ne delimita il perimetro circoscrivendo e declinando in modo specifico le tipologie di studio cui è applicabile il Decreto.

Uno sguardo sintetico finale

La tabella successiva sintetizza le indicazioni presentate nel documento.

Elementi da considerare	Sintesi criteri	Indicazioni per il CE
A quali tipologie di studio si applica la norma?	<p>Studi farmacologici (DM 17.12.2004) e per analogia studi su dispositivi medici, su altre tipologie di oggetto di indagine (interventi chirurgici, questionari, studi su campioni biologici...), ossia a studi di “pari rango” per la tipologia di studio.</p> <p>Non appare si possa applicare a progetti di collaborazione pubblico/privato preclinici che utilizzano materiale biologico di pazienti.</p>	
Quali sono i criteri perché gli studi possano essere considerati no-profit e possano quindi usufruire della possibilità di non pagare la tariffa del CE?	<p>Il promotore è una struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o IRCCS o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell’ambito dei suoi compiti istituzionali.</p>	<p>Visionare lo statuto dell’associazione/ente/società scientifica/fondazione al fine di verificare l’assenza di fini di lucro.</p>
	<p>Il promotore non è il proprietario del brevetto del farmaco sperimentale e non ha cointeressenze di tipo economico con l’azienda produttrice del farmaco sperimentale.</p>	<p>Attenzione agli studi che cambiano status da no-profit a profit, in presenza di una stipula di un contratto con un soggetto interessato all’acquisto del brevetto. E’ necessario un emendamento sottoposto al CE e il pagamento delle spese generali dello studio, compresa la tariffa del CE (N.B se ciò non viene fatto rischio di danno erariale)</p>
	<p>La proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, la sua esecuzione e i suoi risultati devono appartenere al promotore.</p>	<p>Prestare attenzione all’intero articolato di questi contratti, i cui possibili articoli critici sono elencati nel documento qui allegato cui si rinvia</p>
	<p>La sperimentazione non è finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro.</p>	<p>Fare attenzione al fatto che sperimentazioni a fini di lucro o con interessi commerciali possono essere promosse anche da promotori con le caratteristiche del</p>

Elementi da considerare	Sintesi criteri	Indicazioni per il CE
		decreto, ma tali sperimentazioni devono essere considerate come profit.
<p>Quando uno studio no profit può essere considerato finalizzato al miglioramento della pratica clinica e usufruire quindi anche delle agevolazioni previste dal DM 17.12.2004 art.2 commi 1 e 2?</p>	<p>Lo studio è finalizzato al miglioramento della pratica clinica e riconosciuto a tal fine dal Comitato Etico come sperimentazione rilevante e come tale parte integrante dell'assistenza sanitaria.</p>	<p>Considerare finalizzati al miglioramento della pratica clinica gli studi che hanno come oggetto di indagine farmaci già in commercio (in possesso di AIC) e che si propongono di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • confermare dati di efficacia e/o sicurezza nella popolazione reale, compresi i confronti diretti (quasi mai presenti negli studi registrativi); • oppure di verificare/confermare un'ipotesi rilevante per la pratica clinica (ad esempio la modifica di una scheda di prescrizione o la sequenza di somministrazione di specifici farmaci) nell'ambito dell'uso clinico autorizzato; • oppure di verificare efficacia/sicurezza di un uso off label consolidato nella pratica clinica in assenza di studi adeguati. <p>Fanno eccezione gli studi con preparazioni galeniche o farmaci orfani per i quali si ritiene opportuna una valutazione caso per caso.</p> <p>Per quanto concerne gli studi sui DM vanno considerati finalizzati al miglioramento della pratica clinica, gli studi sui DM con marchio CE.</p>

Allegato 1.

Raccomandazioni sull'accettabilità di condizioni contrattuali che possono regolare l'erogazione di fondi per la ricerca no-profit (ai sensi del D.M. 17/12/2004) da parte di aziende farmaceutiche o altre organizzazioni a fini di lucro, ponendo attenzione a che l'intero impianto contrattuale non dia adito al sospetto che lo studio sia in realtà profit e verificando la reale indipendenza dello studio senza ingerenze da parte del terzo finanziatore

Articoli contrattuali cui porre attenzione

- L'intero impianto contrattuale non deve dare adito al sospetto che lo studio sia in realtà profit.
- L'erogazione dei fondi può essere vincolata al raggiungimento delle fasi stabilite o degli steps di arruolamento previsti dal protocollo, ma non a specifiche condizioni di arruolamento imposte dal terzo finanziatore nonché alla descrizione dei risultati conseguiti. Attenzione anche all'IVA e al richiamo delle prestazioni all'equo valore di mercato, tipico dei contratti di committenza.
- Non è accettabile che eventuali modifiche apportate al protocollo dal promotore debbano essere preventivamente sottoposte ad approvazione da parte del finanziatore; si ritiene invece accettabile che vi sia un'informativa al terzo finanziatore in merito a modifiche sostanziali del protocollo, che possano modificare l'obiettivo primario dello studio.
- Non deve essere prevista da parte del finanziatore la fornitura diretta dei servizi di una CRO o l'accensione di una polizza assicurativa.
- Non può essere consentito al terzo finanziatore il diritto di ispezionare i centri sperimentali e la relativa documentazione o comunque di accedere alle cartelle cliniche/documentazione sanitaria dei pazienti con possibile attività di auditing.
- Non deve essere consentita la condivisione dei dati dello studio con il finanziatore prima della loro pubblicazione.
- Non possono essere posti limiti di qualunque genere alla proprietà dei dati che deve essere del promotore e non può essere previsto lo sfruttamento commerciale dei dati (brevetti, ecc.), perché gli studi no profit non possono avere finalità di lucro.
- Non ha pertanto alcun valore la dichiarazione che "La proprietà dei dati è del promotore" se poi sono presenti articoli contrastanti che palesino un'eccessiva ingerenza del finanziatore, quali richieste di reportistiche intermedie e finali dei dati dello studio (che possono essere condivisi solo dopo la loro pubblicazione).
- Non deve essere concessa al finanziatore la possibilità di utilizzare per fini commerciali (*business purpose*) i risultati dello studio o dell'eventuale invenzione scaturita dallo studio stesso.
- Non può essere consentita la cessione all'industria dei diritti di proprietà intellettuale previo accordo con il Promotore no profit.
- Non è accettabile che al promotore venga richiesto di indennizzare il finanziatore per reclami o danni derivanti dal disegno sperimentale o dalla conduzione dello studio, in quanto soggetto terzo al rapporto tra il promotore no profit e i soggetti partecipanti allo studio.

- Relativamente all'entità dell'importo previsto dalla convenzione, si deve porre attenzione ad importi particolarmente elevati, dell'ordine di milioni di euro, a fronte di un impegno per lo studio non particolarmente oneroso; il finanziamento dovrebbe contribuire alla realizzazione dello studio, ma non sostenerne interamente il costo e a tal fine sarebbe opportuno che all'agreement sia allegato il budget dettagliato dello studio composto delle varie voci di spesa.
- Non è accettabile consentire al finanziatore l'accesso al database dello studio.
- Non è accettabile che il finanziatore richieda i risultati dello studio prima della loro pubblicazione o presentazione a congressi, così come è vietato prevedere la presenza di vincoli da parte del finanziatore alla pubblicazione dei risultati dello studio.
- Non è consentita la revisione da parte dell'industria delle bozze per la pubblicazione.
- Non è accettabile la presenza di articoli in cui si chiede che anche i centri collaboranti si impegnino ad osservare quanto contenuto nell'accordo tra finanziatore e promotore no profit, accordo che solitamente è ignorato dai centri sperimentali partecipanti allo studio.
- Organizzazione e logistica degli incontri fra sperimentatori non possono essere a carico e a spese del finanziatore.
- Si deve verificare che titolo e codice del protocollo di studio a cui fa riferimento l'agreement non si differenzino dal titolo dello studio presentato a CE.

Donazioni modali

Altro strumento giuridico che può venire utilizzato in sostituzione dell'agreement è la Donazione modale formalizzata con atto pubblico.

Tale istituto però potrebbe mal conciliarsi con la ratio del D.M. 17.12.2004, in quanto il "modus" potrebbe minare (al pari dell'agreement) il principio sotteso all'art. 2, comma 7 del suddetto Decreto, secondo cui l'utilizzo del supporto o dei contributi non deve modificare i requisiti e le condizioni di cui all'art. 1, né influenzare l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori.

Una modalità di erogazione particolarmente articolata del supporto economico, condizionata al n. dei pazienti da arruolare, potrebbe rendere lo studio no profit simile ad uno studio sponsorizzato.