

## Ricerca osservazionale: un pilastro nel processo di produzione di conoscenza

### Premessa

Questo documento ha come oggetto gli studi osservazionali intesi nel loro significato di studi caratterizzati dall'assenza di intervento attivo da parte dei ricercatori, quindi definiti, in questa sede, come studi nei quali il ricercatore non determina l'assegnazione dei soggetti ai diversi gruppi di studio, ma si limita a registrare (osservare) quello che avviene nella realtà.

Questa definizione si intende quindi più specifica rispetto alla definizione data dal decreto ministeriale 30 novembre 2021, recante *Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali ...* ove all'art. 1, comma 2 n. 4 si legge che "per osservazionali si intendono gli studi di cui all'art.2, comma 2, punto 4 del regolamento (UE) n. 536/2014, il cui protocollo abbia per oggetto di studio i farmaci nell'ambito della normale pratica clinica secondo le indicazioni autorizzate"; la precisazione appare importante, in particolare, ai fini dell'individuazione delle linee guida di cui all'art. 6 del decreto in esame, stante il rinvio operato ad una definizione comunitaria "per esclusione" ("*studio non interventistico*": *uno studio clinico diverso da una sperimentazione clinica*").

### Presupposti concettuali

1. Tutta la ricerca medica (epidemiologica, sperimentale, osservazionale) è accomunata dall'obiettivo di produrre conoscenze destinate ad avere impatto sullo stato di salute, quando non sulla stessa vita, dei pazienti, e dall'utilizzo di un comune patrimonio di tecniche epidemiologiche e statistiche. In quest'ottica, il principale criterio che distingue le tipologie degli studi, è la rilevanza degli obiettivi e la qualità dei metodi.

2. Un aspetto fondamentale che incide sulla rilevanza clinico-epidemiologica e sulla qualità dei metodi degli studi osservazionali è la loro estrema eterogeneità di obiettivi e procedure.

L'eterogeneità degli studi riguarda sia il loro obiettivo che il loro oggetto. Gli studi osservazionali, infatti, possono avere come oggetto di indagine persone sane o malate, farmaci, dispositivi medici, procedure diagnostiche, materiale biologico di origine umana, fattori prognostici e predittivi, geni coinvolti nelle malattie ereditarie, rischi professionali, cambiamenti della pratica clinica, appropriatezza delle procedure, ed altro.

Questa eterogeneità può rendere incerta la definizione di alcune tipologie di studio quali, ad esempio, gli studi “sociali” (es. abitudini dietetiche, soddisfazione per i servizi ricevuti, preferenze assistenziali). Criterio discriminante è quindi il campo di applicazione, per cui non vengono inclusi fra gli studi osservazionali l’analisi di fonti di dati precedentemente raccolti in cui l’unità statistica non sia il singolo soggetto. Esempio sono i dati sindacati (*syndicated data sources*) che si riferiscono a dati generali di mercato che non sono di specifico interesse per alcun committente, che vengono generalmente raccolti ed elaborati da società di ricerche di mercato e che vengono poi acquistati da aziende operanti nel mercato o ad esso interessate.

3. La ricerca osservazionale, nelle sue varie forme, rappresenta un pilastro nel processo di produzione di conoscenza con impatto sulla vita ed i diritti dei pazienti. Ciò deve essere tenuto presente quando si considerano gli aspetti procedurali e normativi che la devono regolare. La normativa che regola attualmente i *trials* clinici appare vincolata in gran parte agli aspetti contrattuali e registrativi, per cui essa non è applicabile nella ricerca osservazionale. Qualsiasi intervento regolatorio sugli studi osservazionali che non tenga conto della loro natura, rischia di ostacolarne la promozione e la conduzione, paralizzando un settore di ricerca importante. Ogni appesantimento burocratico in ambito osservazionale comporta difficoltà amministrative e aggravii di lavoro e di costi per studi che spesso non hanno accesso a finanziamenti significativi.

4. Sul piano della valutazione etica degli studi osservazionali da parte dei Comitati Etici competenti, devono essere considerate critiche in particolare due problematiche:

A) il trattamento dei dati provenienti/prodotti da pazienti;

B) le procedure aggiuntive che possono essere previste dal protocollo.

A) Per quanto riguarda il trattamento dei dati personali, appare opportuno raccomandare la massima semplificazione degli adempimenti relativi, rimuovendo o limitando il più possibile gli ostacoli formali che un’interpretazione della normativa, improntata ad un approccio prevalentemente “interventistico” e “monouso”, tuttora frappone all’utilizzo e riutilizzo dei dati di ricerca.

In quanto “fonte” di conoscenze significative per la comunità scientifica, tali dati debbono poter circolare il più liberamente possibile all’interno di essa. Soprattutto quando le finalità della ricerca siano osservazionali (nel senso qui considerato), dovrebbe quindi potersi fare ricorso a basi

giuridiche alternative per agevolare il (ri)trattamento dei dati *de quibus*, senza dovere ogni volta dipendere da un nuovo consenso dell'interessato – con l'unico limite di una preventiva idonea pseudonimizzazione/cifatura dell'identità del paziente - venendosi così a contemperare ragionevolmente ed efficacemente “*diritto dell'individuo e interesse della collettività*” (art. 32 Cost.). Un intervento del legislatore (europeo) appare necessario a tale riguardo, a garanzia del principio fondamentale che l'interessato (paziente/cittadino) deve poter richiedere ed avere contezza circa le finalità, gli ambiti e le eventuali ricadute di un trattamento di suoi dati personali sensibili (ancorché non identificativi) conferiti su supporti quali CRF, registri di patologia, *database* di medici o di reparti ospedalieri. Da questo punto di vista un riferimento al legittimo interesse come possibile base giuridica di trattamento potrebbe, entro i limiti sopra visti, giovare alla promozione della ricerca osservazionale (vista anche in funzione di “premesse” per ulteriori approfondimenti sperimentali, in particolare di ambito genetico, per i quali un consenso più specifico dovrà comunque essere raccolto).

La criticità non è specificamente nazionale, potendosi ricondurre da un lato alla mancanza di coordinamento fra i nuovi regolamenti su sperimentazione clinica e dispositivi (536/2014, “CTR” e 2017/745, “MDR”) e regolamento in materia di protezione dei dati personali (679/2016, “GDPR”); dall'altro lato ad un approccio generale di quest'ultimo, che risulta penalizzante per la sperimentazione clinica, “appiattita”, quando non giustificata da “*motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica, quali la protezione da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero o la garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria e dei medicinali e dei dispositivi medici*” (art. 9, lettera i, GDPR), al livello della “*archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici*” (art. 9, lettera j, GDPR) – rischio, questo, più evidente nell'ipotesi della ricerca osservazionale.

Dovrebbero pertanto operarsi interventi più decisi e coraggiosi in ambo le sedi. Per quanto riguarda il sistema-Italia, si muovono in tale direzione l'art. 110-bis, comma 4, del Codice in materia di protezione dei dati personali (decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101, che aggiorna il decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196) e l'art. 11 delle “Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica” (allegato A.5 al Codice suddetto), che appare opportuno rafforzare mediante ulteriori provvedimenti e/o chiarimenti meno limitativi.

B) Le procedure aggiuntive, quindi le modificazioni rispetto al comportamento previsto in assenza dello studio, finalizzate all'obiettivo di rispondere ai quesiti che lo studio si pone, pongono, in particolare, due ordini di problemi:

- possono compromettere l'eticità dello studio quando si tratta di procedure invasive, o anche minimamente pericolose o dolorose;
- devono essere trattate nel rispetto della natura osservazionale dello studio. Quindi le informazioni raccolte con le procedure aggiuntive non devono essere utilizzate per modificare i comportamenti del soggetto o dei sanitari che lo assistono. Questo problema non si pone negli studi retrospettivi o negli studi nei quali l'ottenimento/analisi/elaborazione di queste informazioni sono rimandati alla conclusione dello studio. In tutti questi casi, comunque, nel consenso informato deve essere chiaramente specificato quali sono le procedure aggiuntive, e come il loro utilizzo non sia finalizzato a produrre benefici diretti per il paziente, ma a fornire informazioni necessarie allo studio.

Il Comitato Etico incaricato di valutare uno studio osservazionale prospettico deve quindi valutare a) l'eventuale presenza di "procedure aggiuntive"; b) quanto esse siano accettabili in uno studio osservazionale in termini di invasività/pericolosità, tenendo conto anche della rilevanza dello studio in termini scientifici/sanitari, e della sua qualità metodologica; c) l'assenza di condizionamenti, sulla base di queste informazioni, della successiva gestione del paziente, e se il mancato utilizzo nella gestione del paziente delle informazioni eventualmente acquisite sia accettabile; d) l'adeguatezza delle informazioni fornite al soggetto partecipante sulle procedure aggiuntive previste dallo studio.

### **Proposte operative**

1) Si raccomanda che qualsiasi provvedimento volto a regolamentare le procedure operative e valutative degli studi osservazionali faccia riferimento a tutte le tipologie di ricerche di tipo osservazionale in ambito biomedico e sanitario (con o senza ricorso a particolari procedure diagnostiche e con o senza impiego di farmaci e/o dispositivi).

2) Si raccomanda che negli studi osservazionali possano essere considerate ammissibili procedure cliniche aggiuntive, vale a dire non previste per lo specifico soggetto nella pratica clinica corrente, se necessarie ai fini dello studio purché non alterino la strategia diagnostica e terapeutica corrente e purché espressamente dichiarate e valutate dal Comitato Etico in base ai criteri discussi in questo documento.

3) Si sottolinea come in ogni caso il soggetto debba essere adeguatamente informato sulla presenza di procedure aggiuntive, sulla loro natura e sulle loro finalità esclusivamente conoscitive, ed esprimere il proprio consenso. Il medico curante dovrebbe ricevere una nota informativa, e i costi delle procedure aggiuntive non dovrebbero gravare né sul Servizio Sanitario Nazionale, né sul soggetto. La valutazione sulla entità e accettabilità di eventuali rischi legati alla procedura aggiuntiva spetta al Comitato Etico che, ove necessario, può richiedere una polizza assicurativa a carico del promotore dello studio.

4) Considerata la complessità della problematica e la relativa carenza di informazioni e formazione sul tema, si raccomanda la predisposizione di linee di indirizzo e di eventi formativi per Comitati Etici, Sponsor, e ricercatori, sugli aspetti metodologici, etici, normativi ed operativi.

5) In generale, si raccomanda che il Provvedimento AIFA di prossima adozione sia chiaramente orientato alla promozione della ricerca osservazionale di qualità e possibilmente con finalità di sanità pubblica. La ricerca osservazionale, che dovrebbe essere uno dei principali strumenti per la crescita culturale e operativa del SSN, è purtroppo ancora troppo poco considerata rispetto alla ricerca terapeutica.

#### **Componenti del Centro di coordinamento**

*Carlo Maria Petrini (Presidente)*

*Gianni Tognoni (Vicepresidente)*

*Giovanni Barosi*

*Paolo Bruzzi*

*Mario Guerrieri*

*Tommasina Iorno*

*Agostino Migone De Amicis*

*Maria Luisa Moro*

*Renzo Pegoraro*

*Maria Platter*

*Patrizia Popoli*

*Giuseppe Remuzzi*

*Angelo Ricci*

*Franco Rossi*

*Antonella Eliana Sorgente*