

Corso della scuola superiore di Neurologia SIN
CORSO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA
Genova, 16 - 17 settembre 2014

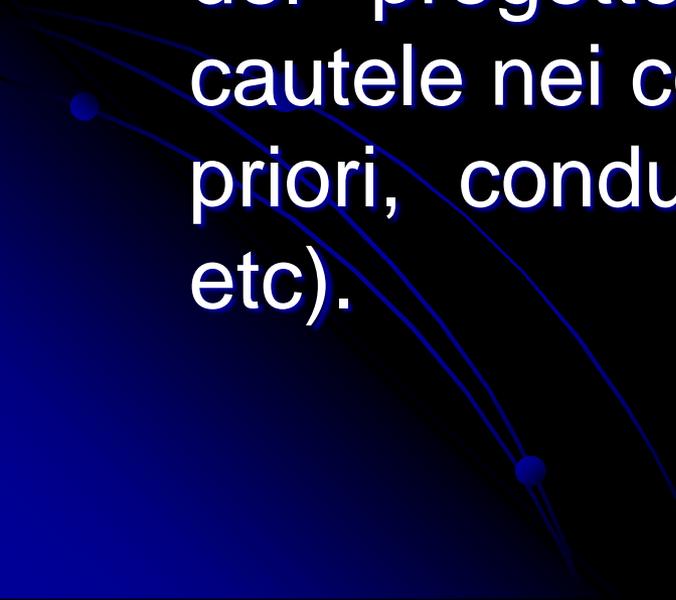
ASPETTI ASSICURATIVI

Prof. Andrea Gentilomo

Università degli Studi di Milano – Dip. “C. Beccaria”
Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni

Qualche osservazione generale

- la sperimentazione comporta un **rischio** connesso alla **mancanza di conoscenze** sull'azione del composto (o del device o della metodica clinica) che prescinde dalla condotta dello sperimentatore.
- Si tratta di evenienze tipiche delle assicurazioni contro i danni (tipica quella da eventi atmosferici o per infortuni).

- In questa prospettiva, diventa chiaro che la copertura è primariamente attiva per il danno che prescinde da qualunque ipotesi di responsabilità connessa al trial (disegno del progetto, ponderazione del rischio, cautele nei confronti dei rischi ipotizzabili a priori, conduzione della sperimentazione etc).
- 

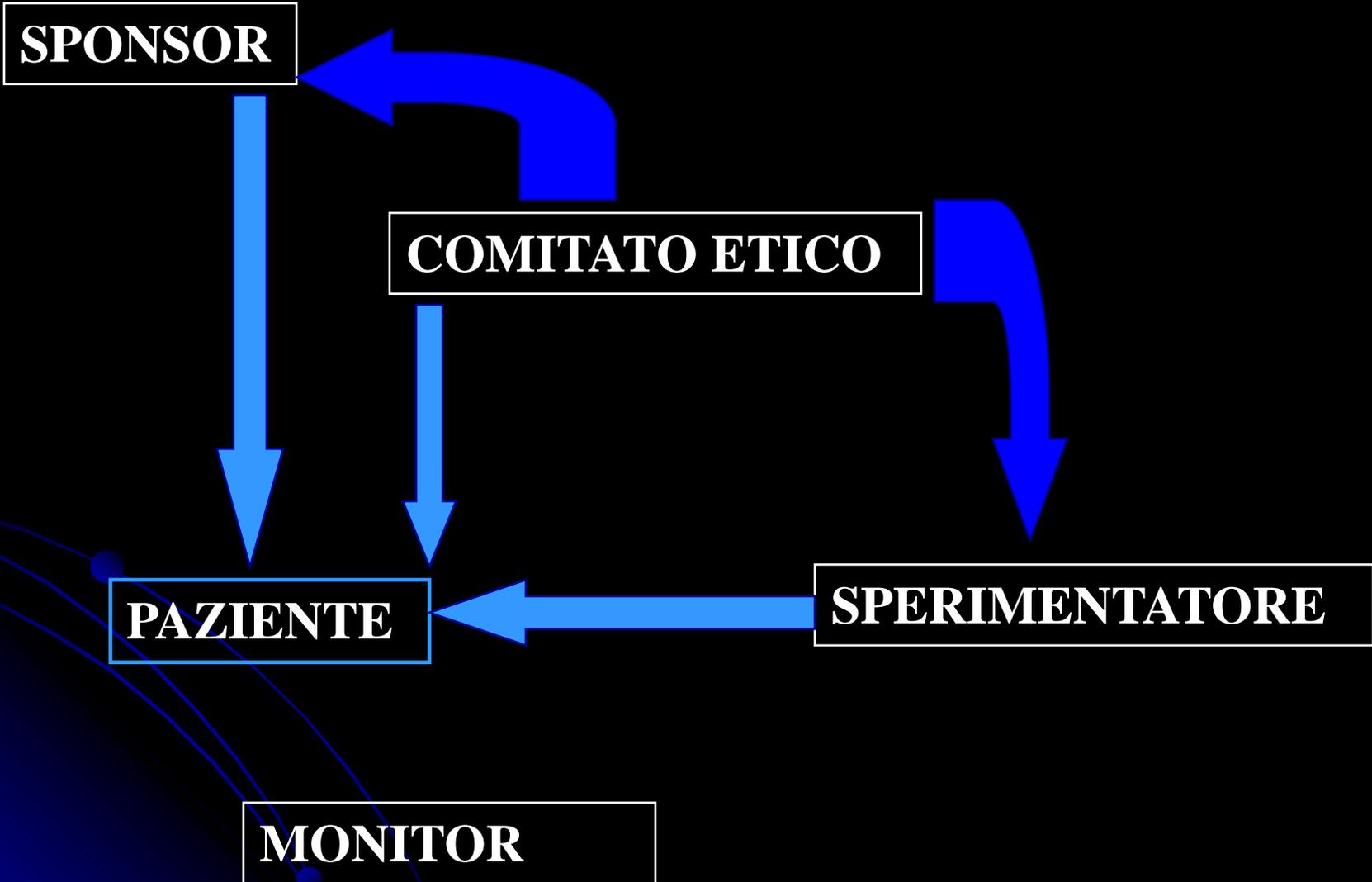
- La questione investe ancora di più gli studi no-profit se non è prevista dal promotore una garanzia per lo studio, cosa che lascia i singoli centri nell'alternativa tra non partecipare e provvedere autonomamente.
 - È auspicabile un intervento regolatorio analogo a quello per le sperimentazioni con farmaci, che tuttavia individui requisiti minimi coerenti con le specificità di questi studi.
- 

- Il concetto civilistico di “responsabilità” si basa, per contro, su un obbligo da parte dell’agente di **prevedere** e di **prevenire** il danno ed è proprio la violazione di tali doveri che fa insorgere l’obbligazione al risarcimento. Peraltro, esiste nel codice civile italiano, un’ipotesi responsabilità aggravata connessa alle **attività pericolose**.

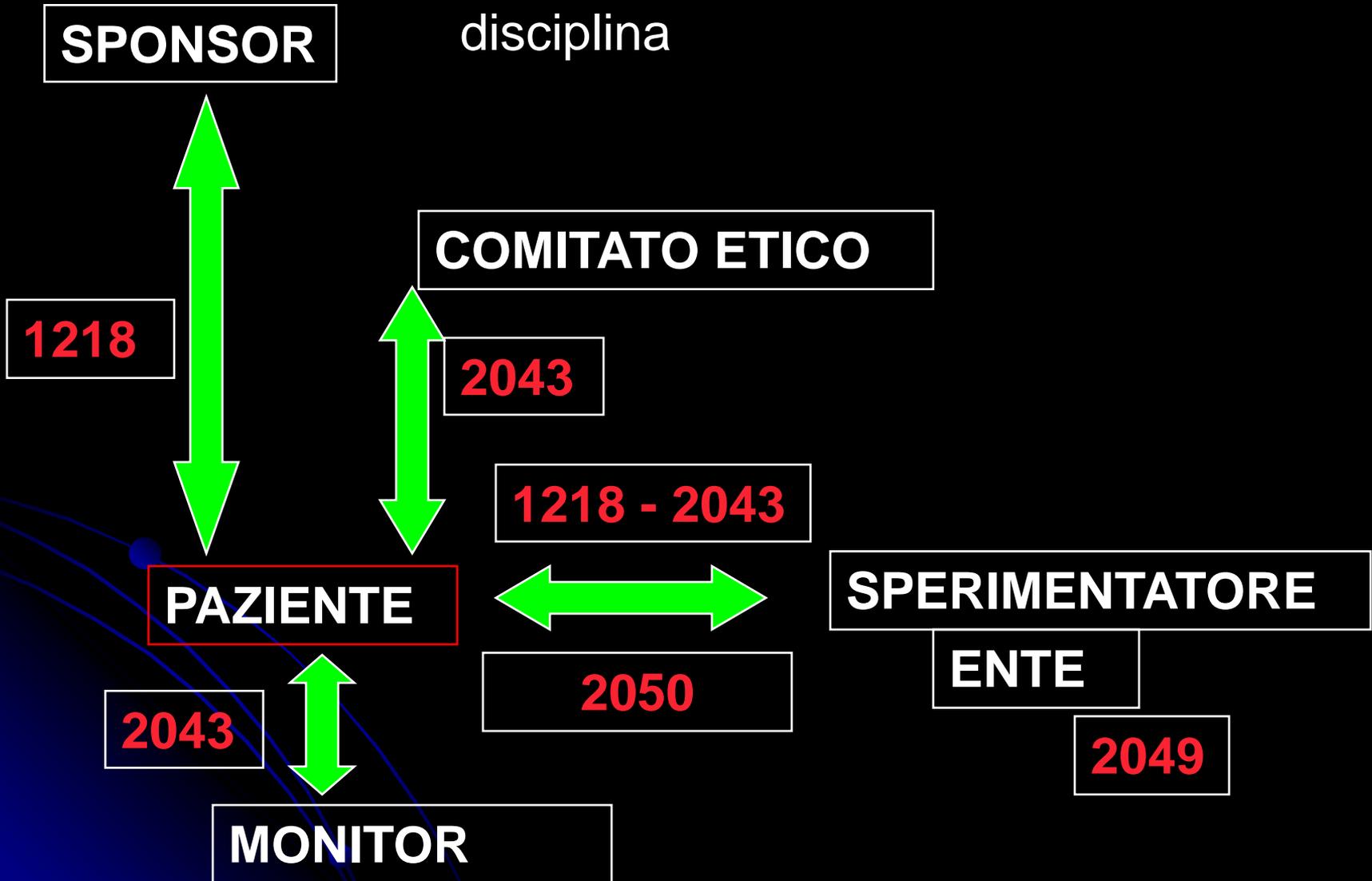
- **2050 c.c. Responsabilità per l'esercizio di attività pericolose.**
 - Chiunque cagiona danno ad altri nello svolgimento di una attività pericolosa, per sua natura o per la natura dei mezzi adoperati, è tenuto al risarcimento, se non prova di avere adottato tutte le misure idonee a evitare il danno
- 

- Anche se questa norma espande gli obblighi di cautela da parte dell'agente, è evidente che non è immediatamente applicabile alla sperimentazione.
- Pertanto, la garanzia assicurativa per sperimentazione si colloca a cavaliere tra responsabilità e danno, essendo più vicina alla seconda ipotesi che alla prima.

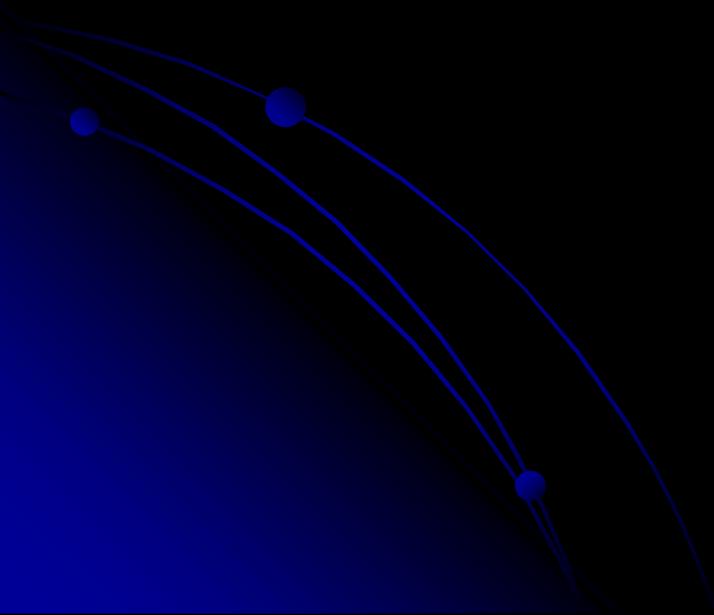
- Gli eventi correlabili a violazioni in uno dei settori citati potranno andare incontro ad addebiti di responsabilità secondo le regole ordinarie previste dal codice civile (c.c. 2236. Responsabilità del prestatore di opera; c. c. 1218. Responsabilità del debitore; c.c. 2043. Risarcimento per fatto illecito; c.c. 2050. Responsabilità per l'esercizio di attività pericolose).



Profili di responsabilità e disciplina



RIFERIMENTI ESSENZIALI



D.Lgs 23.6.2003, n. 211

di recepimento della Direttiva 2001/20/CE relativa
all'applicazione della buona pratica clinica
nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche

ART. 3

**“TUTELA DEI SOGGETTI DELLA
SPERIMENTAZIONE CLINICA”**

D.Lgs 23.6.2003, n. 211

1. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

...

f) Il promotore della sperimentazione provvede alla **copertura assicurativa** relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della **responsabilità civile** dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione;

D.Lgs 23.6.2003, n. 211

3. Con decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro delle attività produttive, **sono stabiliti i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche di cui al presente decreto legislativo.** Nelle more dell'emanazione di detto decreto, il promotore della sperimentazione è comunque tenuto agli obblighi di cui alla lettera f) del comma 1.

D.Lgs 23.6.2003, n. 211

ART 22 “APPARATO SANZIONATORIO”

2. Chiunque viola le disposizioni di cui all'art. 3, comma 1... lettera f), è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 20.000 a euro 60.000.

D.Lgs 23.6.2003, n. 211

ART. 6

“COMITATO ETICO”

1. Il comitato etico deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.
 2. Il comitato etico formula il parere di cui al comma 1, tenendo in particolare considerazione:
- 

D.Lgs 23.6.2003, n. 211

...

- h) le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;
- i) le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione;

D.Lgs 23.6.2003, n. 211

- l) ... l'eventuale indennità dei soggetti inclusi nella sperimentazione e gli elementi rilevanti del contratto tra il promotore della sperimentazione e il centro sperimentale;

ART 2 “DEFINIZIONI”

- m) “comitato etico”: ... ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela,...

NOVITÀ

D.L. 13 settembre 2012, n. 158.

“Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”

(c. in L. 8-11-2012, n. 189).



Art. 12 *Procedure concernenti i medicinali.*
c. 10:

Ha introdotto alcune specificazioni sulla competenza del CE. In particolare,

c) la competenza di ciascun comitato può riguardare, oltre alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio di prodotti alimentari sull'uomo generalmente rimessa, per prassi internazionale, alle valutazioni dei comitati;

d) sono assicurate l'indipendenza di ciascun comitato e l'assenza di rapporti gerarchici tra diversi comitati

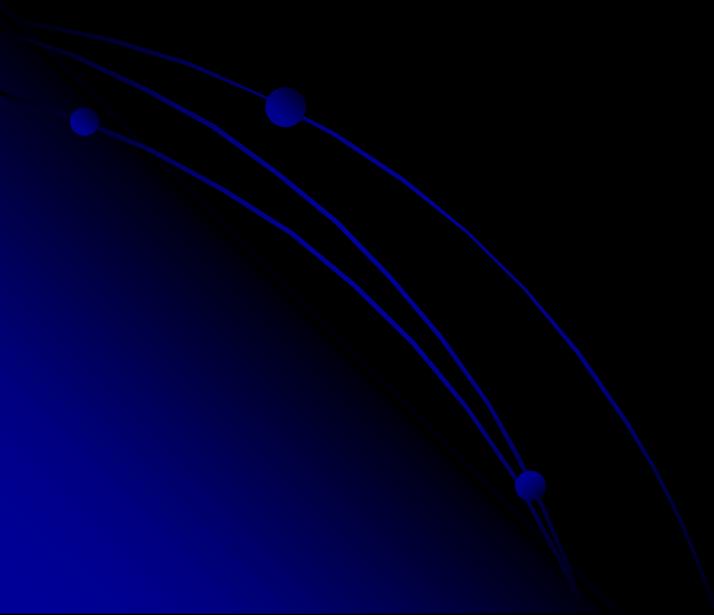
Art. 12 Procedure concernenti i medicinali.
c. 11

Con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA per i profili di sua competenza, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono dettati criteri per la composizione dei comitati etici e per il loro funzionamento.



Ministero della salute, D.M. 8.2.2013

***Criteria per la composizione e il
funzionamento dei comitati etici.***



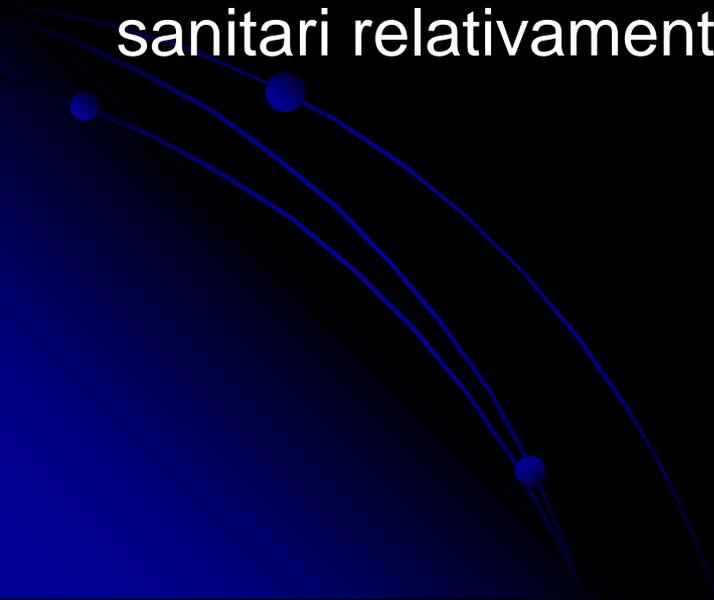
Art. 1

Definizione e funzioni dei comitati etici.

(...) sono organismi indipendenti ai quali sono attribuite le competenze di cui alla lettera c) del citato comma 10, che hanno la **responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela.**

Art. 1

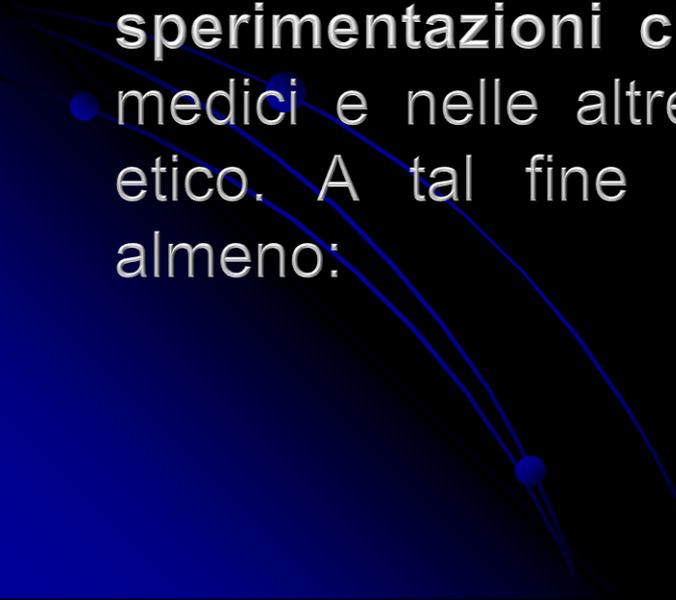
2. Ove non già attribuita a specifici organismi, i comitati etici possono svolgere anche funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona. I comitati etici, inoltre, possono proporre iniziative di formazione di operatori sanitari relativamente a temi in materia di bioetica.



Art. 2

Criteria per la composizione dei comitati etici

5. La composizione dei comitati etici deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti. I componenti dei comitati etici devono essere in possesso di una **documentata conoscenza e esperienza nelle sperimentazioni cliniche** dei medicinali e dei dispositivi medici e nelle altre materie di competenza del comitato etico. A tal fine i comitati etici devono comprendere almeno:



- a) tre clinici;
- b) un medico di medicina generale territoriale;
- c) un pediatra;
- d) un biostatistico;
- e) un farmacologo;
- f) un farmacista del servizio sanitario regionale;
- g) il direttore sanitario e, nel caso degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, il direttore scientifico della istituzione sede della sperimentazione
- h) un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale;
- i) un esperto di bioetica;
- l) un rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione;
- m) un rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti;
- n) un esperto in dispositivi medici;

In casi specifici

- **dispositivo medico**: un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata
- **prodotti alimentari per l'uomo**: un esperto in nutrizione
- **nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive**: un esperto clinico del settore;
- **studi di genetici**, un esperto in genetica
- Per ogni esigenza connessa a competenze non presenti nel CE → esperti esterni al comitato stesso

Art. 5 - Funzionamento

1. La valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici da parte del comitato etico ha come riferimento quanto previsto dal **decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211**, dalla **dichiarazione di Helsinki** nella sua versione più aggiornata, dalla **convenzione di Oviedo**, dalle **norme di buona pratica clinica e dalle linee guida aggiornate dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali** in tema di valutazione dell'efficacia delle sperimentazioni cliniche. In tale ambito i diritti, la sicurezza e il benessere delle persone coinvolte nello studio prevalgono sugli interessi della scienza e della società.

In sintesi

La copertura assicurativa è una parte essenziale del protocollo, come **fattore di protezione** del **partecipante** al trial

E

dei **soggetti coinvolti a vario titolo nel protocollo**, in primo luogo gli sperimentatori, ma anche il promotore

ASSICURAZIONE in generale 1

- È un contratto, disciplinato dagli artt. 1882 e seguenti del c.c. con i seguenti caratteri essenziali
 - **ALEATORIO**: perché al momento della stipula non si sa se l'evento si verificherà o quando si verificherà
- 

ASSICURAZIONE in generale 2

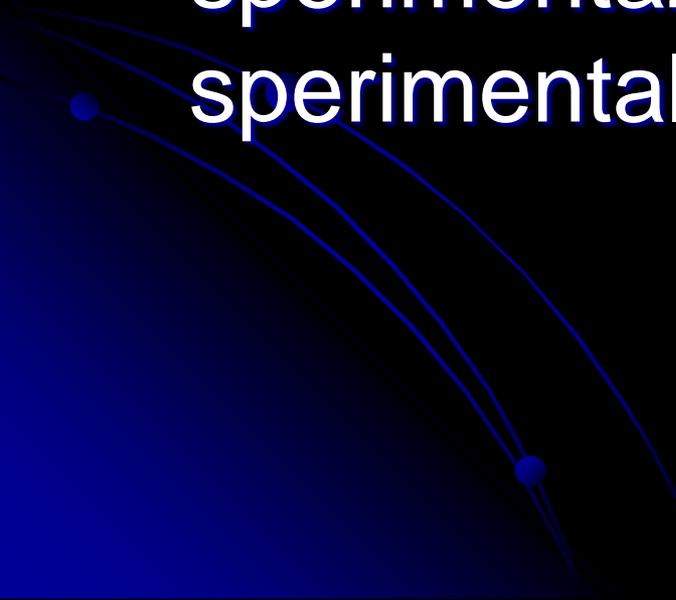
- **A PRESTAZIONI CORRISPETTIVE:** in quanto al del pagamento del premio corrisponde l'obbligo di assunzione del rischio da parte dell'assicuratore, mentre l'assicurato si assume il rischio del pagamento indipendentemente dall'avverarsi del rischio. Da ciò discende che la prestazione dell'assicuratore sarà dovuta ogni volta che il rischio si presenterà

ASSICURAZIONE in generale 3

- È un contratto di **DURATA**: la garanzia è prestata per un periodo definito.
 - È un contratto **ONEROSO**: il pagamento del premio è un'obbligazione per l'assicurato ed il mancato pagamento comporta o la sospensione temporanea della garanzia, o la risoluzione del contratto stesso. Esiste un rapporto tra entità del premio e del rischio.
- 

II COMITATO ETICO

deve acquisire le polizze assicurative
accese dai promotori della
sperimentazione per ogni trial
sperimentale



LO SPERIMENTATORE

È chiamato in prima persona ad informare pazienti e volontari sani : “Sia la discussione sul consenso informato che il modulo di consenso informato scritto ed ogni altra eventuale informazione scritta che deve essere fornita al soggetto **devono comprendere una spiegazione di quanto segue: ...**
J) **l’indennizzo e/o il trattamento disponibile per il soggetto nell’eventualità di un danno correlato allo studio”**

INFORMAZIONE SULLA TUTELA ASSICURATIVA

= IMPEGNO DI CARATTERE ECONOMICO

ATTENZIONE! A non assumere impegni
che esulano dall'effettivo oggetto
dell'assicurazione con informazioni
inappropriate.



Norme di legge (ancora)

MINISTERO DEL LAVORO, DELLA
SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI -
DECRETO 14 luglio 2009

Requisiti minimi per le polizze
assicurative a tutela dei soggetti
partecipanti alle sperimentazioni cliniche
dei medicinali.

Chi deve assicurare

Il **promotore** della sperimentazione clinica **deve presentare** al comitato etico, in conformita' all'art. 3, comma 3 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, un **certificato assicurativo**, redatto in lingua italiana e sottoscritto dalla compagnia assicuratrice, in applicazione del vigente contratto assicurativo, come da modello standard allegato che fa parte integrante del presente decreto, che faccia esplicito riferimento allo studio interventistico proposto.

Cosa si assicura

La polizza assicurativa deve garantire

- specifica copertura al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione,
- per l'intero periodo della stessa
- a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore, senza esclusione dei danni involontariamente cagionati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia

Per quanto tempo

purché si siano manifestati entro i periodi indicati al successivo comma 3. Qualora il certificato di cui al comma 1 preveda una durata di validità inferiore rispetto alla durata effettiva dalla sperimentazione, il promotore, ad ogni scadenza del periodo di validità del certificato assicurativo, è tenuto a presentare al comitato etico il nuovo certificato di rinnovo entro la data di scadenza prevista.

Copertura postuma

I termini previsti in polizza per la manifestazione dei danni di cui al comma 6 e per la presentazione di richieste di risarcimento **non possono essere inferiori** rispettivamente a **24 e 36 mesi** dalla data di conclusione della sperimentazione. Per **data di conclusione** della sperimentazione si intende

l'ultima prestazione medico-chirurgica, diagnostico e/o terapeutica effettuate secondo il protocollo di sperimentazione relativa all'ultimo paziente arruolato in Italia.

PROBLEMI PARTICOLARI

In caso di sperimentazioni **potenzialmente idonee a causare danni evidenziabili a maggior distanza di tempo**, il periodo minimo di copertura del rischio postumo di cui al comma 3, dovrà essere opportunamente esteso. Per le **sperimentazioni su minori** tale estensione deve prevedere una copertura di **almeno 10 anni**, per un tempo necessario per la verifica di un normale sviluppo psico-fisico

PROBLEMI PARTICOLARI 2

Per sperimentazioni cliniche con terapie geniche, terapie cellulari e radiofarmaci il periodo minimo di copertura del rischio postumo di cui al comma 3, dovrà essere opportunamente esteso prevedendo una copertura di almeno 10 anni.

INFORMAZIONE

In ogni caso, lo sperimentatore deve sempre informare le persone che partecipano al protocollo di ricerca, anche tramite il consenso informato, che la polizza assicurativa, che garantisce la copertura dei danni da responsabilità civile derivante dalla sperimentazione stessa, non copre il valore eccedente il massimale e che la stessa è operante esclusivamente per i danni la cui richiesta di risarcimento sia stata presentata non oltre il periodo previsto in polizza definito secondo i criteri di cui al presente articolo. Tale limitazione non inficia comunque il diritto del soggetto danneggiato ad ottenere il risarcimento da parte del responsabile dell'eventuale danno

OGGETTO DELL'ASSICURAZIONE

Sono oggetto della copertura assicurativa la morte, tutte le menomazioni permanenti e/o temporanee dello stato di salute, i danni patrimoniali correlati, che siano conseguenza diretta della sperimentazione e riconducibili alla responsabilità civile di tutti i soggetti che operano nella realizzazione della sperimentazione stessa

MASSIMALI

La copertura assicurativa garantisce un massimale di risarcimento danni non inferiore ad un milione di euro per persona ma con previsione dei seguenti massimali per ogni singolo protocollo non inferiori a:

a) euro **cinque milioni** se i soggetti coinvolti nella sperimentazione ≤ 50 ;

b) euro **sette milioni e cinquecentomila** se i soggetti coinvolti nella sperimentazione sono > 50 E < 200 ;

c) euro **dieci milioni** se i soggetti coinvolti nella sperimentazione sono > 200 .

Per soggetti si intende il numero di pazienti che **partecipano allo studio in Italia.**

riassumendo

- La copertura assicurativa è un requisito essenziale del protocollo
 - La copertura deve avere i requisiti previsti dal DM. I punti da controllare sempre sono i seguenti.
- 

FRANCHIGIA

Non deve essere prevista una franchigia opponibile a terzi danneggiati;

la società assicuratrice, nel caso in cui **intenda recedere dal contratto** garantirà in ogni caso la copertura dei soggetti già arruolati nello studio clinico anche per il prosieguo della sperimentazione. Per quanto riguarda i soggetti che saranno inclusi nello studio clinico dopo l'eventuale recesso della società assicuratrice, il promotore dovrà prima farsi carico di stipulare una nuova polizza assicurativa con altra compagnia.

Sperimentazioni spontanee o no-profit

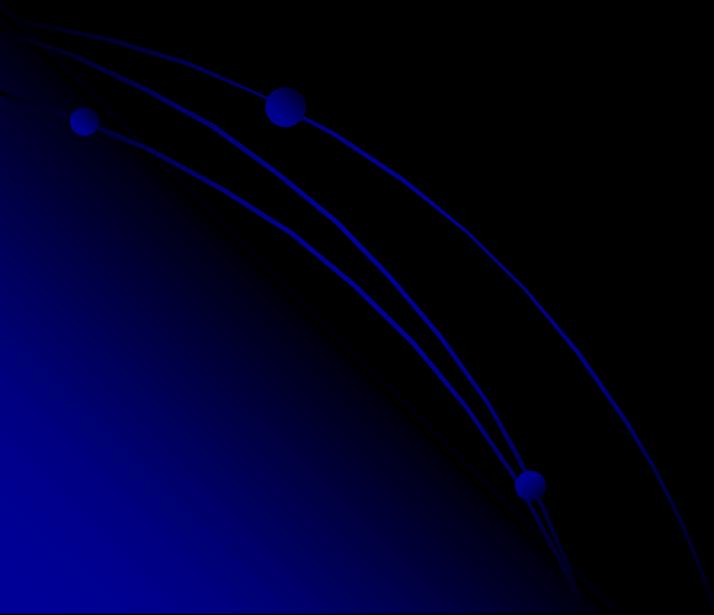
I promotori delle sperimentazioni di cui al decreto ministeriale 17 dicembre 2004 richiamato in premessa che intendono promuovere le sperimentazioni di cui al medesimo decreto, hanno l'obbligo di estendere la propria copertura assicurativa prevista per l'attività assistenziale della propria struttura o di munirsi, eventualmente tramite una ulteriore polizza, di una specifica copertura assicurativa per la responsabilità civile derivante dalla attività di sperimentazione clinica, da effettuare secondo i requisiti minimi di cui al presente decreto

multicentriche

Nel caso di sperimentazioni multicentriche di cui al richiamato decreto ministeriale 17 dicembre 2004 ogni centro partecipante può fare riferimento alla propria copertura assicurativa, secondo quanto disposto dal comma 1, a copertura dei soggetti arruolati nel centro stesso; in tal caso il comitato etico competente per ciascun centro partecipante verifica la presenza di idonea copertura assicurativa relativa al centro di propria competenza

osservazionali

Gli obblighi di cui al presente decreto non si applicano alle sperimentazioni non interventistiche (o studi osservazionali)



sanzioni

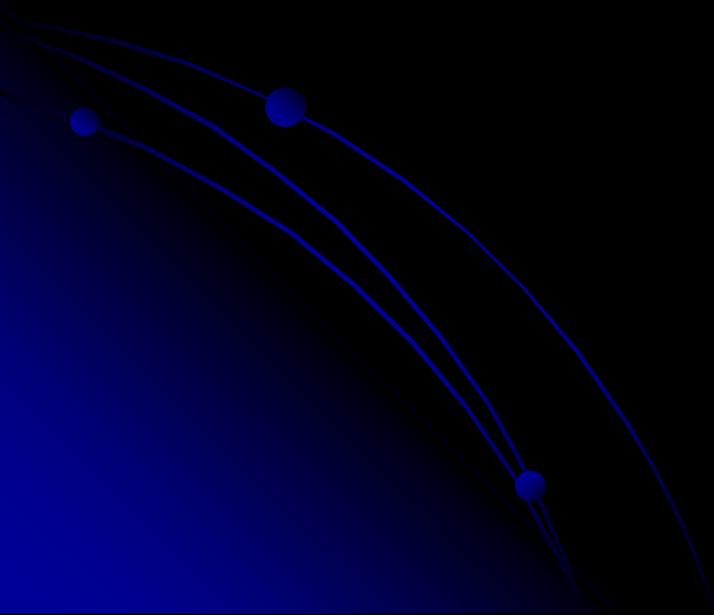
I risultati delle sperimentazioni condotte in difformità ai requisiti minimi di cui al presente decreto, non sono presi in considerazione ai fini della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.



sanzioni

Sono considerati nulli i pareri favorevoli dei comitati etici di cui agli articoli 6 e 7 del richiamato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e gli atti autorizzativi, compresi quelli derivanti dalla mancanza di obiezione da parte dell'autorità competente di cui all'art. 9 del medesimo decreto legislativo, relativi a sperimentazioni non conformi ai requisiti minimi di cui al presente decreto.

DEVICE



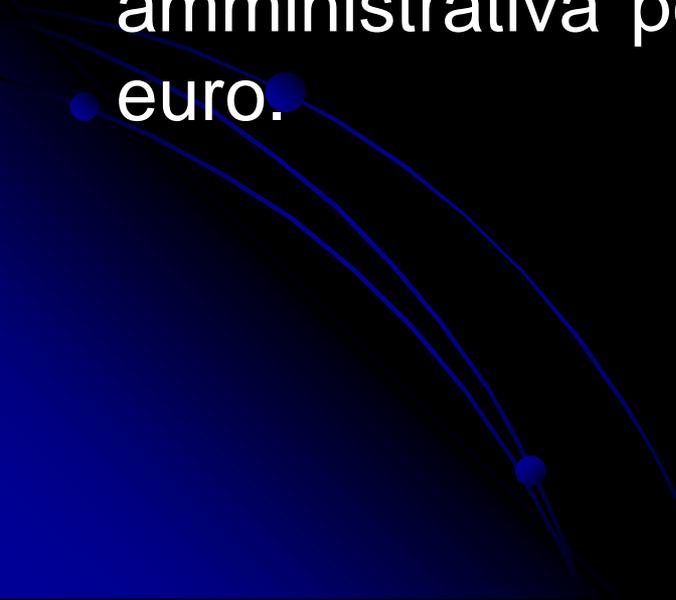
D.Lgs. 24 febbraio 1997, n. 46.

- **Art. 14. *Indagini cliniche.***

1. Per i dispositivi destinati ad indagini cliniche il fabbricante o il suo mandatario segue la procedura prevista nell'allegato VIII e informa il Ministero della salute, almeno sessanta giorni prima dell'inizio previsto per le indagini, mediante le dichiarazioni di cui al punto 2.2 dell'allegato VIII.

D.Lgs. 24 febbraio 1997, n. 46.

Art. 23 c. 9. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque viola le disposizioni di cui agli articoli: 9, comma 6; 11, commi 6 e 6-*bis*; 12, commi 2 e 5; **14, commi 1, 2, 3, 6 e 7, primo e secondo periodo**; 17, comma 5; è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria da 3.600 euro a 21.600 euro.



D.Lgs. 24 febbraio 1997, n. 46.

Allegato VIII

- Art. 1 c. 2.2. Per i dispositivi destinati alle indagini cliniche specificate all'allegato X:
- - **la conferma dell'assicurazione dei soggetti coinvolti;**
- - una dichiarazione che indichi se il dispositivo incorpora o meno, come parte integrante, una sostanza o un derivato del sangue umano di cui all'allegato 1, punto 7.4;
- - una dichiarazione che indichi se sono o non sono stati utilizzati nella produzione tessuti d'origine animale di cui al *decreto legislativo 6 aprile 2005, n. 67*, concernente i dispositivi medici fabbricati con tessuti di origine animale;
- - **il parere del comitato etico, nonché l'indicazione degli aspetti che hanno formato oggetto di parere**

Min. Salute. D.M. 2 agosto 2005

Modalità di presentazione della documentazione per
notifica di indagine clinica con dispositivi medici.

3. *Dichiarazioni del fabbricante.*

1. Alla notifica deve essere allegato un documento firmato dal fabbricante o dal mandatario in cui lo stesso dichiara:

(...)

n) che è stata stipulata idonea copertura assicurativa per i soggetti in studio e che questa è stata sottoposta alla valutazione del comitato etico competente

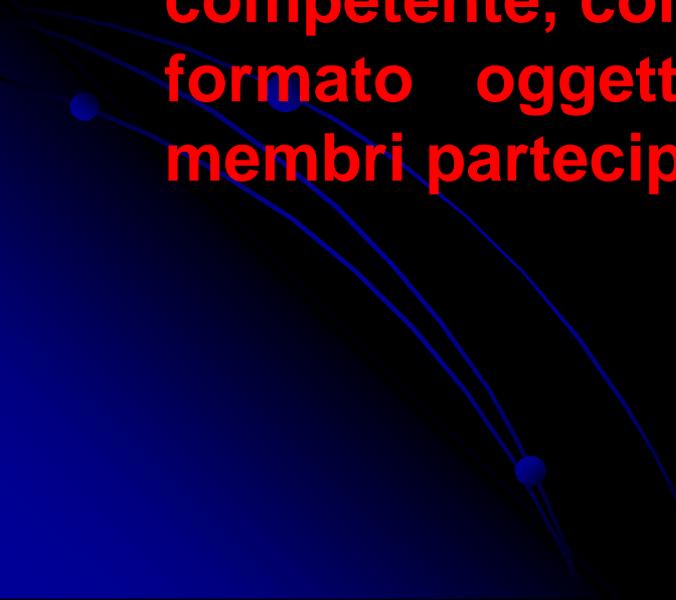
Min. Salute. D.M. 2 agosto 2005

Modalità di presentazione della documentazione per
notifica di indagine clinica con dispositivi medici.

4. *Allegati alla notifica.*

(...)

f) copia del parere espresso dal Comitato etico competente, comprensivo degli aspetti che hanno formato oggetto di parere e dell'elenco dei membri partecipanti alla seduta;



In sintesi

- L'assicurazione è **obbligatoria**
 - Fa parte del materiale sottoposto alla valutazione del Comitato etico che ne deve vagliare l'idoneità e rientra nei temi essenziali del parere.
- 

IDONEA

MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI - DECRETO 14 luglio 2009

Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Ha specificato:

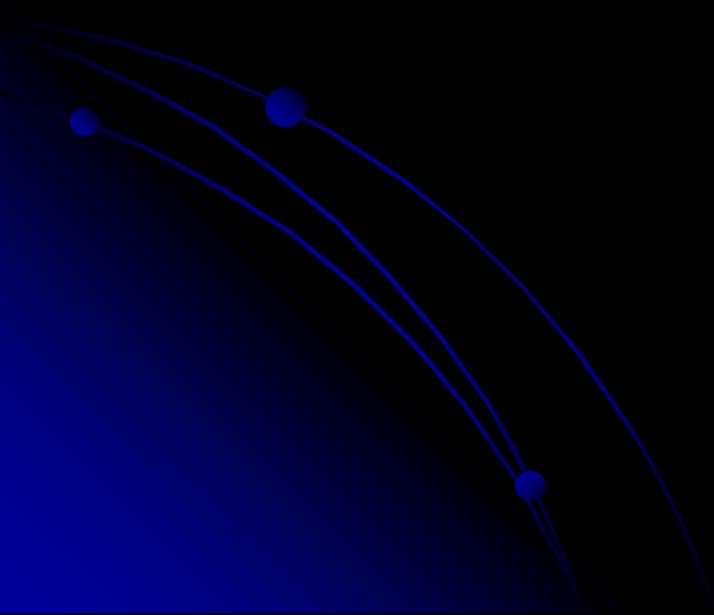
- Rischi garantiti

- Entità dei massimali

- Durata della garanzia postuma

Però...

Il decreto **obbligatorio** solo per le sperimentazioni con i **medicinali**, il che lascia ampi spazi di discussione



Fattori di rischio

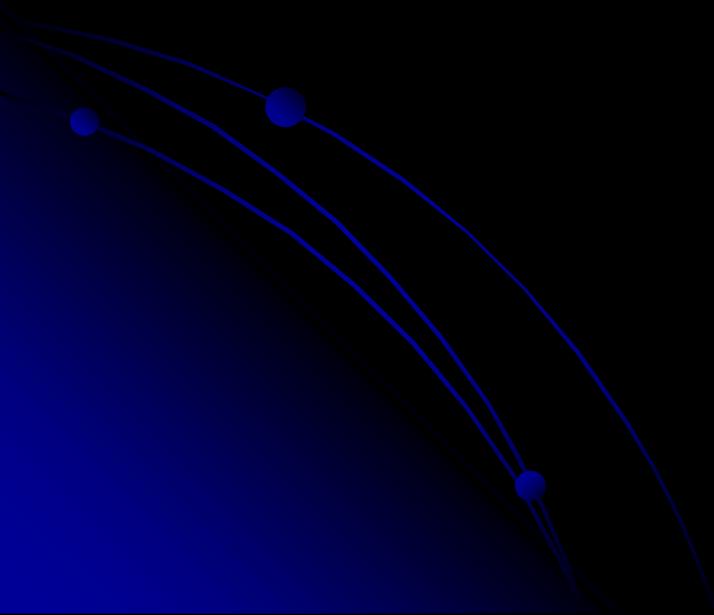
- Il rischio della sperimentazione è legato alla area di incertezza relativamente a :
- Attività biologica del prodotto (farmacologico o tecnologico)
- Effetti indesiderati (a breve, medio e lungo termine).

Esiste ovviamente un gradiente di incertezza, massimo nella fase I-II, più contenuto nella fase IV e , corrispettivamente, nella fase pre-marketing e post-marketing.

Altri fattori di rischio coinvolgono l'utilizzo di materiale biologico umano o non umano, oppure di componenti che generano radiazioni ionizzanti (effetti biologici a lungo termine).

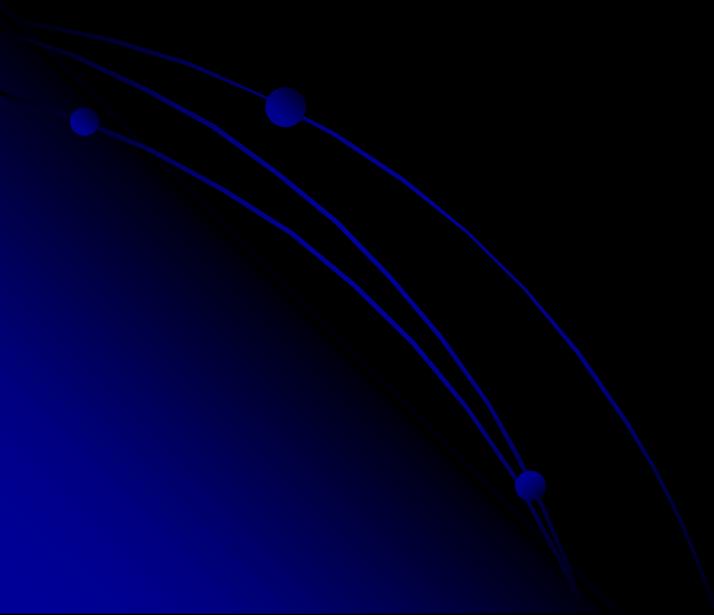
In linea generale

Le coperture assicurative dovrebbero essere tarate sulle specificità di ciascuno studio in relazione ai parametri precedenti.



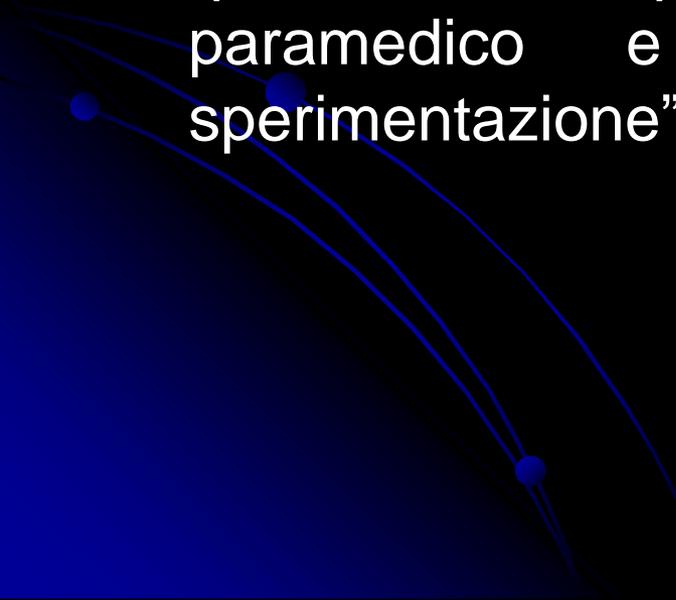
Garanzia postuma

- 9 casi: 24 mesi per manifestazione, 36 mesi denuncia (minimo previsto)
- 2 casi: 60 mesi per manifestazione e denuncia
- 2 casi: 36 mesi per manifestazione e denuncia



considerazioni

- La durata relativamente breve della garanzia postuma è, in molti casi, corretta dalla durata del follow-up. Nei due casi di utilizzo di materiale biologico non umano, tuttavia, il follow-up era limitato a soli 18 mesi.
 - L'entità dei massimali/paziente si allinea al minimo di legge, cosa anche ragionevole nel caso di studi post-marketing, meno in quelli pre-marketing
- 

- I motivi di discussione con lo sponsor hanno riguardato:
 - **Tipo di copertura.** In un caso inizialmente era stata proposta la garanzia del R.C. da prodotto
 - **Esclusioni.** Recentemente, due casi di contrasto sull'esclusione dalla garanzia della responsabilità civile “personale e professionale del personale medico, paramedico e infermieristico partecipante alla sperimentazione”.
- 

- Andrea Gentilomo, MD, PhD, professore associato di medicina legale, dip. “C. Beccaria”, Università degli studi di Milano.
- Istituto di medicina legale e delle assicurazioni, via L. Mangiagalli, 37 - 20133 Milano
- andrea.gentilomo@unimi.it

