

# Studi osservazionali cosiddetti “puri”: il consenso informato dei pazienti al Trattamento Dati

Documento a cura di Teresa Coppola  
Revisionato ed approvato dal CER- Sezione A della  
Regione Emilia- Romagna – Maggio 2022

## **Componenti Comitato Etico Regionale Sezione A**

Maria Luisa Moro, direttore dell'Agencia Sanitaria e Sociale regionale, Coordinatore del Comitato;

Guido Bertolini, esperto in biostatistica e metodologia della ricerca, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

Stefano Canestrari, esperto in bioetica, Università degli studi di Bologna;

Sara Casati, esperto in bioetica, Università degli Studi Milano Bicocca;

Teresa Coppola, esperto in materia giuridico-assicurativa, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;

Roberto D'Amico, esperto in biostatistica, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia;

Graziella Filippini, neurologo, IRCCS Carlo Besta di Milano;

Cristiana Forni, area professioni sanitarie, Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna;

Grilli Roberto, presidente Comitato Etico Area Vasta Emilia Nord;

Primiano Iannone, presidente del Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Centrale;

Anna Maria Marata, farmacologo clinico, Servizio Assistenza Territoriale, Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare;

Alessandro Mugelli, farmacologo, Università degli Studi di Firenze;

Giampiero Pirini, ingegnere clinico, Azienda Ospedaliero- Universitaria di Ferrara;

Rita Lidia Stara, presidente Fe. D. E. R Federazione Diabete Emilia-Romagna, in rappresentanza dei pazienti;

Enrico Strocchi, vicepresidente Comitato Etico Romagna;

## **Segreteria Tecnico-scientifica**

Enrica Lavezzini, farmacista Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna

Ilaria Rolli, biologo Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna

## ➤ Background e rationale

Il presente documento prende origine da alcune criticità di ordine normativo e di contesto che il ricercatore si trova ad affrontare durante la progettazione e la conduzione di uno studio clinico di natura osservazionale.

In particolare, nel caso vi sia la reale impossibilità di informare gli interessati, nonostante ragionevoli sforzi messi in atto per cercare di raggiungerli e chiedere il loro consenso, si applica l'art. 110 del codice privacy, come novellato dal D.Lgs. 101/2018 che richiede una **valutazione d'impatto dello studio (DPIA)** per documentarne il livello di rischio nella protezione dei dati dei pazienti e la **consultazione al Garante** ai sensi dell'art. 36 del GDPR, al fine di sottomettere la DPIA all'Authority affinché esprima il conseguente parere.

Senza voler porre in discussione i presupposti etico-legali e l'architettura generale della Normativa del Garante per la Protezione dei Dati Personali, si ritiene però doveroso sottolineare che tale indicazione, già nelle prime fasi di attuazione della Norma, ha generato difficoltà sia per i promotori degli studi che per i ricercatori stessi, causando un certo grado di eterogeneità interpretativa da parte dei Comitati Etici e delineando un iter autorizzativo complesso e piuttosto oneroso.

La riflessione che il Gruppo di Lavoro del Comitato Etico Regionale Sezione A intende proporre vuol essere strumento per argomentare, in rigorosa aderenza al contesto etico-giuridico, la proposta di adottare una procedura "semplificata" di raccolta del Consenso Informato e del Trattamento dei dati Personali nel contesto riferito agli studi clinici osservazionali cosiddetti "puri".

Il lavoro si articolerà in più parti, con approfondimenti di natura giuridica oltre che di metodo, relativi a:

- definizione degli studi clinici non interventistici ("osservazionali")
- gestione della Nota Informativa al trattamento dei Dati Personali e raccolta del relativo Consenso
- proposta operativa per le Aziende/IRCCS

I suggerimenti che il Gruppo di Lavoro intende proporre sono stati definiti con particolare riferimento alla ricerca indipendente, con l'intento di favorirne la *feasibility*, ma soprattutto la qualità.

➤ **Studi Clinici Non Interventistici (“Osservazionali”)**

Gli studi osservazionali non sono regolamentati da normativa, ma solo da una circolare (*Circolare ministeriale n. 6 del 2 Settembre 2002*) e da una determina AIFA (*Determinazione AIFA 20 Marzo 2008: Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci*), in particolare riferito a studi su farmaci.

**La Circolare ministeriale n. 6 del 2 Settembre 2002 fornisce la seguente definizione di Studi clinici non interventistici (“osservazionali”):**

*“Si definisce sperimentazione non interventistica lo studio centrato su problemi o patologie nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell’autorizzazione all’immissione in commercio. L’inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio”.*

Con tale circolare esplicativa era stata introdotta, pertanto, una prima sorta di indicazioni ai CE in merito agli *studi osservazionali*, definendo quanto segue:

i protocolli di ricerca devono adottare una metodologia rigorosa, dato che i risultati non sono protetti da procedure di allocazione randomizzata di pazienti e/o interventi.

Come per gli studi clinici randomizzati devono essere definiti in modo univoco e coerente:

- le motivazioni e le ipotesi di studio
- le attese dello studio
- i criteri di analisi e di interpretazione dei risultati
- la proposta di analisi statistiche appropriate (nel protocollo il paragrafo sulla dimensione campionaria deve sempre essere presente)
- trasparenza delle sponsorizzazioni ed i relativi aspetti economici
- previsione di un centro coordinatore
- proprietà dei dati e trasparenza dei risultati
- rispetto dei partecipanti allo studio sotto l’aspetto informativo e la tutela della privacy

**Determinazione AIFA 20 Marzo 2008: “Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci”** in assenza di normativa di riferimento e in presenza della scarsità e della genericità delle nozioni riguardanti i vari aspetti degli studi osservazionali, queste Linee Guida hanno voluto consentire una valutazione omogenea dei protocolli da parte dei CE.

A tal proposito risulta importante richiamare la Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio (appendice 1 alla Determinazione AIFA) a firma del promotore e dello sperimentatore/coordinatore, dove deve essere dichiarato quanto segue:

- 1) il farmaco/i farmaci è/sono prescritto/i nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio;
- 2) la prescrizione del farmaco deve essere parte della normale pratica clinica;
- 3) la decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto è del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio;
- 4) le procedure diagnostiche e valutative corrispondono alla pratica clinica corrente

Devono essere rispettate tutte e quattro le condizioni sopra riportate per considerare uno studio come osservazionale.

Di seguito sono riportati i Documenti da produrre per tutte le tipologie di studi osservazionali:

- Protocollo
- Elenco delle informazioni che si intendono raccogliere
- Dettagli relativi al responsabile, alla sede in cui si svolgerà lo studio
- Elenco dei centri partecipanti e relativi responsabili
- Eventuali costi aggiuntivi e relativa copertura
- Identificazione delle fonti di finanziamento
- Nota informativa al soggetto e modulo di consenso al trattamento dei dati personali (nei casi di studi che prevedono un rapporto diretto con il soggetto) → Indipendentemente dalla tipologia dello studio, valgono per tutti gli studi osservazionali i principi generali e le regole vigenti che riguardano il trattamento dei dati personali.
- Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni
- Proposta di convenzione
- Eventuali compensi previsti per il responsabile dello studio e per gli sperimentatori coinvolti
- Lettera informativa al MMG (se applicabile)

Come si può immediatamente osservare l'unico documento per il paziente che compare è *la Nota informativa al soggetto e modulo di consenso al trattamento dei dati personali* (oltre al fatto che nel protocollo devono essere descritte le procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni).

Dalla disamina di questi due documenti si può derivare una più generale definizione di studio osservazionale, che trascenda la sua mera applicazione agli studi di carattere farmacologico.

In particolare:

si definisce "studio osservazionale" uno studio centrato su problemi clinici, diagnostici o terapeutici nel cui ambito non si prevede alcuna modifica della pratica clinica corrente. L'inclusione del paziente in una determinata strategia (valutativa, diagnostica, o terapeutica) deve quindi essere del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio".

Per uno studio veramente ed esclusivamente osservazionale, che sulla base della definizione precedente potremmo etichettare come "puro", **il solo consenso informato che dovremmo richiedere al paziente è quello relativo alla possibilità di utilizzare e trattare i suoi dati per le specifiche finalità dei quesiti di ricerca espressi nel protocollo di studio.**

Gli studi osservazionali "puri" non comportano, infatti, rischi aggiuntivi per i pazienti, oltre a quelli previsti per le normali condizioni di assistenza clinica e per i quali il paziente è stato informato ed ha eventualmente firmato il consenso relativo a una specifica procedura diagnostica/interventistica.

A titolo esplicativo, va chiarito che non può essere definito osservazionale "puro" lo studio il cui protocollo preveda la realizzazione di esami (invasivi o non invasivi), raccolte dati supplementari (a mezzo di questionari, interviste telefoniche o in presenza), o qualsiasi altra attività che riguarda e coinvolge il soggetto in studio, che non sia prevista dalla pratica corrente.

➤ **Nota Informativa al trattamento dei Dati Personali e raccolta del relativo Consenso nel contesto degli Studi Osservazionali cosiddetti "puri"**

La Determinazione AIFA del 20 Marzo 2008 prevede la Nota informativa al trattamento dei dati precisando che *"Riguarda solo studi in cui vi sia un rapporto diretto con i soggetti"*. Sappiamo, tuttavia, che anche per gli studi osservazionali retrospettivi tale documento deve essere previsto, in quanto il consenso informato del soggetto rappresenta la base giuridica per la liceità del trattamento dei suoi dati.

Nel 2008 è, infatti, intervenuto il Garante per la protezione dei dati personali con la deliberazione n. 52 (*Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008*) che ha ribadito la necessità di prevedere la Nota Informativa al trattamento dei dati personali e raccogliere il relativo consenso.

Il paragrafo 13 di tale Deliberazione, peraltro circoscritta alle sperimentazioni cliniche farmacologiche e agli studi osservazionali su farmaco, come espressamente indicato nel medesimo paragrafo, ha inteso formulare alcune precisazioni con riferimento ad altri studi, nei quali i medicinali sono prescritti e somministrati ai soggetti che accettano di parteciparvi secondo la normale pratica clinica (sperimentazioni "non interventistiche"), riportando quanto segue:

*“Anche nell'ambito di questi studi, il trattamento di informazioni medico/cliniche può essere effettuato, in linea generale, per gli scopi della ricerca con riferimento ai soli dati personali degli individui che vi acconsentono specificatamente dopo aver ricevuto un'ideale informativa sul trattamento dei dati. Ciò, indipendentemente dal fatto che lo studio preveda di raccogliere queste informazioni direttamente presso gli interessati o presso terzi.”*

È bene poi precisare che la normativa del Garante Privacy prevede che il trattamento di dati e/o campioni avvenga sempre con il consenso del paziente e previo parere da parte del Comitato etico di riferimento (territorialmente competente).

**Possiamo quindi concludere che per gli studi osservazionali “veri” prospettici e, a maggior ragione per i retrospettivi, si richiederà al paziente solo il consenso informato al trattamento dei dati per lo scopo e gli obiettivi di un progetto che per definizione è puramente osservazionale, fornendo all'interessato un documento completo ed esaustivo che contemperi, pertanto, in un unico documento, sia una breve informativa sullo studio, sia la richiesta a trattare ulteriormente i suoi dati per le finalità dello studio stesso.**

Questo documento riporterà in premessa una informazione chiara sull'obiettivo dello studio per continuare con l'informativa ai sensi dell'art. 13 del Regolamento UE sulla protezione dei dati personali 2016/679 (GDPR), osservando, inoltre, quanto prescritto dall'art. 12 del GDPR.

In tal modo si assolve all'unico vero debito informativo nei confronti del paziente, che si ritiene poggi su una base giuridica idonea e sufficiente per argomentare tale proposta.

➤ **Il principio dell'“accountability” ai sensi del Regolamento UE 2016/679**

Un altro punto importante da valutare, in considerazione del Regolamento UE 2016/679, è quanto

previsto all'art. 5, comma 2, che ha introdotto il principio dell'“accountability”: “Il titolare del trattamento è competente per il rispetto del paragrafo 1 e in grado di provarlo («responsabilizzazione»)” laddove il paragrafo 1 riguarda i principi applicabili alla protezione dei dati.

Pertanto, in capo al legale rappresentante dell'azienda sanitaria, titolare del trattamento dei dati dei pazienti afferenti alla propria struttura, ricade la specifica responsabilità di mettere in campo tutte le misure atte a garantire la salvaguardia dei diritti dei pazienti e di assicurare che tali diritti siano trattati secondo i principi dell'art. 5 e tale attività deve essere documentata.

- **Sussistenza delle ragioni, considerate del tutto particolari o eccezionali, per le quali informare gli interessati risulta impossibile o implica uno sforzo sproporzionato, oppure rischia di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità della ricerca,**

A tal proposito, sappiamo che l'ex Autorizzazione generale n. 9/2016 al trattamento dei dati personali per scopi di ricerca scientifica che discende dal Provvedimento dell'Authority del 1° Marzo 2012 (ora Provvedimento n. 146 del 5 giugno 2019) che riguarda gli studi osservazionali, elenca casistiche del tutto particolari o eccezionali ben circostanziate dall'Authority, in cui risulta impossibile informare gli interessati, pur mantenendo la *ratio*, laddove possibile, di ricercare il consenso del Paziente, anche a posteriori.

Il provvedimento del Garante stabilisce che non è necessario il consenso quando:

- la Ricerca è prevista espressamente da norme di legge o dal piano sanitario nazionale;
- sussiste l'impossibilità di informare gli interessati e di chiedere il loro consenso per:

\* Motivi etici

\* Motivi di impossibilità organizzativa

\* Motivi di salute riconducibili alla gravità dello stato di salute.

Il provvedimento del Garante 146/2019 si pone, poi, in applicazione degli artt. 110 e 110 bis del Codice Privacy.

In particolare, l'art. 110 comma 1 stabilisce che il consenso dell'interessato per il trattamento dei dati relativi alla salute, a fini di ricerca scientifica in campo medico, biomedico o epidemiologico, non è necessario quando la ricerca è effettuata in base a disposizioni di legge o quando, a causa di particolari ragioni, informare gli interessati risulta impossibile o implica uno sforzo sproporzionato, oppure rischia di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità della ricerca.

Resta fermo l'obbligo di raccogliere il consenso al trattamento dei dati degli interessati inclusi nella ricerca in tutti i casi in cui, nel corso dello studio, sia possibile rendere loro un'adeguata informativa e, in particolare, laddove questi si rivolgano al centro di cura, anche per visite di controllo, anche al fine di consentire loro di esercitare i diritti previsti dal regolamento.

In assenza del consenso informato si applica l'art. 110 del codice privacy, come novellato dal D.Lgs. 101/2018 che richiede una **valutazione d'impatto dello studio (DPIA) per documentarne il livello di rischio nella protezione dei dati dei pazienti e andare in consultazione al Garante** ai sensi dell'art. 36 del GDPR, per sottoporre la DPIA all'Authority affinché esprima il conseguente parere.

➤ **Proposta operativa per le Aziende Sanitarie/IRCCS**

In ragione della criticità e delle difficoltà che quanto sopra comporta in quanto occorrerebbe procedere come indicato per innumerevoli studi retrospettivi per i quali la raccolta del consenso è difficile o non praticabile, uno strumento possibile da adottare da parte delle Aziende sanitarie/IRCCS è quello di introdurre una procedura di raccolta del consenso informato per il trattamento dei dati personali e dei campioni biologici, come di seguito riportata:

- **al primo accesso** del paziente/utente al reparto/U.O. della struttura sanitaria, viene fornita al soggetto **la possibilità di rilasciare il suo consenso informato** in modo separato e specifico a trattare i dati **per specifiche finalità di ricerca**, finalità che possono comunque essere individuate anche per macro-aree, ma che vanno espressamente elencate e circoscritte, affinché in futuro, qualora un ricercatore volesse condurre un progetto di ricerca rientrante in tali specifiche finalità o ad esse direttamente correlate, avendo già acquisito il consenso informato dei soggetti che hanno rilasciato tale autorizzazione, dovrà solo sottoporre il progetto al CE territoriale, dando conto all'interno del progetto stesso nel paragrafo relativo

che il consenso è già stato raccolto, come da documentazione agli atti.

- Ovviamente la Nota informativa al trattamento dati in questione dovrà contenere tutte le informazioni richieste dall'art. 13 del Regolamento Europeo sulla protezione dei dati 2016/679, affinché l'interessato sia informato anche sui diritti che può esercitare. La completezza delle informazioni deve consentire all'interessato di poter esprimere la sua volontà sia in senso positivo che negativo.

Tale modalità sarebbe anche coerente con quanto suggerito all'epoca dall'Authority quando nelle autorizzazioni generali al trattamento dati per scopi di ricerca scientifica riportava *"RILEVATO che, in ottemperanza ai principi, richiamati dall'art. 2, comma 2, del Codice, di semplificazione, armonizzazione ed efficacia delle modalità di esercizio dei diritti degli interessati e di adempimento degli obblighi da parte dei titolari del trattamento, è auspicabile che l'informativa sul trattamento di dati idonei a rivelare lo stato di salute per scopi di ricerca scientifica sia fornita all'interessato contestualmente a quella sul trattamento dei dati a fini di cura, specie da parte di titolari del trattamento che perseguono finalità di ricerca scientifica unitamente ad attività di ricovero e cura; RITENUTO che, nell'ambito di detta informativa resa all'interessato, occorre distinguere chiaramente, con riferimento all'indicazione degli elementi di cui all'art. 13 del Codice, i trattamenti effettuati per scopi di ricerca scientifica da quelli preordinati alla tutela della salute, evidenziando in particolare la volontarietà della partecipazione alla ricerca, in modo da consentire all'interessato, di manifestare consapevolmente un consenso libero e specifico rispetto ai differenti scopi perseguiti (artt. 13, 23, 78, comma 5, e 105, comma 2, del Codice)."*

La lettura di quanto appena su riportato deve essere fatta alla luce delle nuove norme introdotte con il Regolamento UE 2016/679 e del D.Lgs 196/2003 come novellato dal D.Lgs. 101/2018, ma ciò che dobbiamo evincere ed evidenziare quale concetto principe e quale *ratio* del disposto normativo è quanto raccomandava lo stesso Garante, che si pone in un'ottica di trasparenza e di correttezza nei riguardi dei soggetti a cui si richiede l'autorizzazione al trattamento dati per scopi di ricerca, come espressamente declinate nelle informative di competenza.

**Si potrebbe concludere, rispetto a questi ultimi aspetti con una raccomandazione alle Aziende Sanitarie, in particolare agli IRCCS di modificare i percorsi come sopra suggerito**