



CORSO DI FORMAZIONE PER INTERMEDIARI ASSICURATIVI
RISK MANAGER E INSURANCE MANAGER

LE RESPONSABILITÀ DEI PROFESSIONISTI DELLA SANITÀ

9 Aprile 2010 dalle ore 14 alle ore 18
LA COPERTURA ASSICURATIVA
DELLA RESPONSABILITÀ SANITARIA E DELLA TUTELA LEGALE

La sperimentazione

Antonella Piga

PREMESSA: Medicina sperimentale

- La “cifra” caratteristica della moderna Medicina.
- La Medicina, quando ha voluto trasformarsi da “arte” in disciplina scientifica rigorosa, ha dovuto diventare, secondo l’espressione di Claude Bernard, “medicina sperimentale”: ha dovuto cioè rendere sistematici e ripetibili i propri processi di osservazione, formulazione di ipotesi e verifica empirica
- “Anche i più comprovati metodi preventivi, diagnostici e terapeutici devono continuamente essere messi in discussione mediante la ricerca sulla loro efficacia, efficienza, qualità, accessibilità e qualità”. Dichiarazione di Helsinki, Seoul - Oct 2008
INTRODUCTION

QUALCHE DATO



<http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/>



Numero di accessi dal 1° gennaio 2008



In collaborazione con



8° RAPPORTO NAZIONALE

Tabella 3
Investimenti in ricerca e sviluppo nell'industria farmaceutica – 2008

Paesi	Millioni di euro	%	Incidenza %	
			sul mercato	sul PIL
Regno Unito	6.525	10,7	45,0	0,32
Germania	4.662	7,6	18,5	0,19
Francia	4.167	6,8	16,3	0,22
Svizzera	3.071	5,0	112,7	0,99
Belgio	1.884	3,1	47,9	0,56
Italia	1.200	2,0	6,9	0,08
Danimarca	1.052	1,7	56,6	0,46
Spagna	885	1,4	6,7	0,08
Svezia	875	1,4	28,7	0,26
Paesi Bassi	505	0,8	10,9	0,09
Austria	433	0,7	15,8	0,16
Finlandia	239	0,4	12,9	0,13
Irlanda	200	0,3	10,5	0,10
Norvegia	104	0,2	7,6	0,04
Grecia	84	0,1	1,5	0,04
Altri	1.314	2,2	-	-
Europa	27.200	44,5	17,9	0,21
USA	26.127	42,8	12,5	0,26
Giappone	7.775	12,7	18,2	0,24
Totale Paesi	61.102	100,0	15,1	0,23

fonte Farmindustria

8° RAPPORTO NAZIONALE

Tabella SC 7
Sperimentazioni per anno e fase
SC totali: 3.691

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bloeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
2004	5	0,8	222	35,6	328	52,6	57	9,1	12	1,9	624	100,0
2005	23	3,5	230	34,7	325	49,1	77	11,6	7	1,1	662	100,0
2006	20	2,6	302	39,0	355	45,9	79	10,2	18	2,3	774	100,0
2007	20	2,6	302	38,7	349	44,7	101	12,9	8	1,0	780	100,0
2008	46	5,4	313	36,8	385	45,2	101	11,9	6	0,7	851	100,0
Totale	114	3,1	1.369	37,1	1.742	47,2	415	11,2	51	1,4	3.691	100,0

FASI CLINICHE DI SVILUPPO DI UN NUOVO FARMACO

FASE I *(del tossicologo)*

Volontari sani, tollerabilità e cinetica

Piccoli numeri (20-30)

FASE II *(del farmacologo)*

Efficacia e Tollerabilità, dose finding

Valutazione del farmaco in 100-200 pazienti

FASE III *(del medico)*

Efficacia e Tollerabilità, collocazione terapeutica

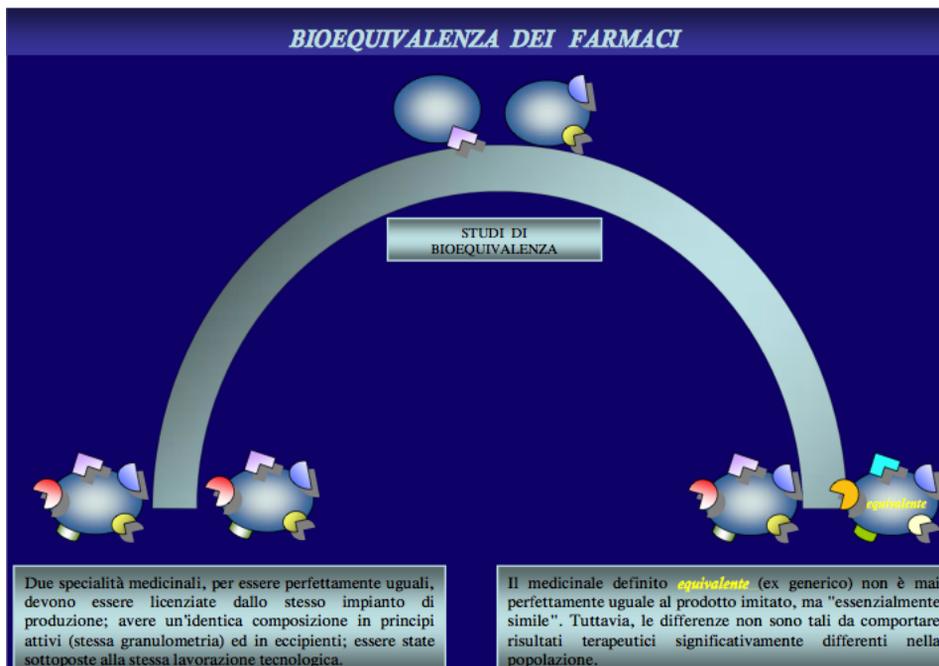
Studio più ampio che coinvolge 1000 – 5000 pazienti

REGISTRAZIONE (AIC)

FASE IV *(del paziente)*

Tollerabilità

Sorveglianza post-commercializzazione



BIODISPONIBILITA' E BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI GENERICI

- I test di bioequivalenza consistono nel dimostrare che le differenze di **biodisponibilità** tra due prodotti essenzialmente simili non superino un certo range di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.
- Concetto di **biodisponibilità** di un farmaco: **quantità** di farmaco che passa nella circolazione generale dopo somministrazione per qualsiasi via e **velocità** con cui avviene tale passaggio.

IERI E OGGI, UN'ATTIVITA' PERICOLOSA



1961-1964

Marzo 2006

Human Guinea Pigs

MICHAEL D. LEMONICK
ANDREW GOLDSTEIN /TULSA



- “Yet the very nature of human testing involves risk; nobody can tell in advance whether a new medicine carries unforeseen dangers. And so clinicians are forced to walk an ethical and scientific tightrope. Make the rules protecting patients too lax, and subjects will suffer and even die needlessly. Make them too strict, and lifesaving medications won't make it out of the lab quickly enough to help the people who need them most. But precisely where the balance lies is a matter of serious, even bitter debate” (M. D. Lemonick, A. Goldstein, *Human Guinea Pigs*, Time, Apr 22 2002)

ATTIVITA' PERICOLOSA

Art. 2050 Responsabilità per l'esercizio di attività pericolose

Chiunque cagiona danno ad altri nello svolgimento di un'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.

CORTE CASSAZIONE, sent. 20.07.1993, n. 8069

- Il produttore, come l'importatore del farmaco ... per liberarsi della presunzione di responsabilità contemplata dall'art. 2050 cit., devono fornire la prova, particolarmente rigorosa, dell'adozione di tutte le misure idonee ad evitare il danno con la verifica dell'innocuità del prodotto mercé quei metodi, anche sperimentali, di analisi e controllo che la scienza medica fornisce, indipendentemente dal loro costo o perfezionabilità, non bastando la prova negativa di non aver commesso alcuna violazione delle norme di legge o di comune prudenza, ma occorrendo quella positiva, di aver impiegato ogni cura e misura atta ad impedire l'evento dannoso.

LA RISPOSTA ASSICURATIVA

- IN GERMANIA: Arzneimittelgesets, 1976
- IN ITALIA:
 - D.M. Sanità 27.04.1992 di recepimento delle Norme Europee di Buona Pratica Clinica;
 - D.M. Sanità 15.07.1997 di recepimento delle nuove GCP armonizzate (punto 5.8.1 prevede l'obbligo di assicurazione dello Sperimentatore/Istituzione contro le richieste di "indennizzo" derivanti dalla sperimentazione);
 - D.M. 18.03.1998 (abrogato) al punto 5.2 prevedeva una tutela dei pazienti dai danni indiretti e diretti;
 - D. Lgs. 211/03 di recepimento della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della **buona pratica clinica** nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche.

LA BUONA PRATICA CLINICA

art. 1.2

- E' un insieme di requisiti in materia di **qualità in campo etico e scientifico**, riconosciuti a **livello internazionale**, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani. **Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa.**

D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211
ART. 3 TUTELA DEI SOGGETTI

- 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



IL COMITATO ETICO



- Deve emettere il proprio parere **tenendo in particolare considerazione** (art. 6, co. 2 lett. h ed i): “le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica” e “le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall’attività di sperimentazione ...”.
- *DECRETO 12.05.06 art. 2, co. 4 Componenti: ... g) un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale (...)*

D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211

ART. 3

- 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 D. Lgs. Nelle more dell’emanazione di detto decreto, il promotore della sperimentazione è comunque tenuto agli obblighi di cui alla lettera f) del co. 1.

DECRETO 14 luglio 2009

G.U. n. 213 del 14.09.2009

- Art. 6
 - Il presente decreto entra in vigore il centottantesimo giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale e si applica alle sperimentazioni la cui richiesta per il parere unico al comitato etico sia presentata dopo l'entrata in vigore del presente decreto = 13 marzo 2010

PROMOTORE



- Art. 1, co. 1 DECRETO 14.07.09
- Il promotore della sperimentazione clinica deve presentare al comitato etico ... un certificato assicurativo, redatto in lingua italiana e sottoscritto dalla compagnia assicuratrice, in applicazione del vigente contratto assicurativo, come da modello standard allegato ...

Allegato 1 – Modello standard di certificato assicurativo

Il certificato assicurativo da allegare ai documenti dello studio clinico interventistico deve contenere almeno gli elementi riportati nello schema seguente:

1. DATI RELATIVI ALLA POLIZZA

1.1. Compagnia assicuratrice

1.2. Numero di polizza

1.3. Decorrenza

1.4. Scadenza

1.5. Assicurato (Contraente)

1.6. Descrizione dell'attività (oggetto della polizza)

2. GARANZIE DEDICATE AL PROTOCOLLO PRESENTATO ALL'AUTORITÀ

COMPETENTE E/O AL COMITATO ETICO

2.1 Titolo del protocollo assicurato

2.2 N. centri di sperimentazione

2.3 Numero del protocollo (se disponibile)

2.4 Numero dei soggetti (numero presumibile dei soggetti che parteciperanno alla sperimentazione clinica in Italia)

X 2.5 Copertura postuma (in mesi)

2.6 Assicurati (elenare tutte le tipologie dei soggetti assicurati)

2.7 Limiti di risarcimento 1 (la garanzia opera fino a concorrenza dei seguenti importi)

X Massimale per Protocollo Euro _____

Massimale per Persona Euro _____

Le prestazioni assicurative per i soggetti di ricerca diminuiscono proporzionalmente, se la somma dei singoli risarcimenti superasse i detti massimali per ogni durata dell'assicurazione.

Le richieste di risarcimento che superano il limite previsto sono a carico del Contraente (promotore)

X 2.8 Franchigia

Non presente [__] Non opponibile a terzi danneggiati [__]

X 2.9 Esclusioni (se presenti per lo specifico protocollo, riportare tutte le esclusioni)

Timbro e firma della compagnia assicuratrice

1 Il limite di risarcimento può variare a seconda del numero dei soggetti e dei rischi (cfr. art.2); deve essere previsto almeno 1 Milione di Euro per i danni alle persone.

09A10578

OGGETTO DELL'ASSICURAZIONE

– Art. 1, co. 2

La polizza assicurativa deve garantire specifica copertura al risarcimento dei **danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione ...**



– Art. 2, co. 1

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 ...

CONSEGUENZE DIRETTE – INTERPRETAZIONI

- Se il paziente, uscendo di casa, per recarsi alla visita di sperimentazione, scivola e cade, non c'è alcun rapporto causale diretto fra la sperimentazione e la caduta, per cui lo sperimentatore non è tenuto a risarcire il danno.
- Se il paziente, arrivando in ospedale, scivola nel corridoio bagnato, il rapporto di causalità diretta corre con un evento che non è legato alla conduzione della sperimentazione, ma alla conduzione dell'edificio da parte dell'Ente.
- Se il paziente, invece, dopo la sperimentazione, cade in quanto indebolito dal test, c'è un rapporto di causalità con la sperimentazione.

CONSEGUENZE DIRETTE – ALTRE INTERPRETAZIONI

Da ritenere esclusi dalla copertura assicurativa i danni di rimbalzo (ad esempio, le conseguenze sul coniuge di una sterilità derivata dalla sperimentazione).

Potrebbero porsi questioni relative ad esempio all'incidente stradale del soggetto coinvolto nella sperimentazione nel tragitto verso o dalla sede di sperimentazione.

Pare ragionevole ritenere che la caduta dal lettino o la caduta accidentale all'interno della struttura nel corso della sperimentazione ricadano nell'ambito di operatività della copertura.

OGGETTO DELL'ASSICURAZIONE - 2

- 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**, purché si siano manifestati entro i periodi indicati al successivo co. 3



OGGETTO DELL'ASSICURAZIONE - 3

- 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, **purché si siano manifestati entro i periodi indicati al successivo co. 3**

LA DURATA DELLA COPERTURA

- I termini previsti in polizza per la **manifestazione dei danni ...** 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 termine della sperimentazione si intende l'ultima prestazione medico-chirurgica, diagnostica e/o terapeutica effettuate secondo il protocollo di sperimentazione relativa all'ultimo paziente arruolato in Italia.

LA DURATA DELLA COPERTURA

- 2

- In caso di sperimentazioni **potenzialmente idonee a causare danni evidenziabili a maggior distanza di tempo**, il periodo minimo di copertura del rischio postumo ... dovrà essere opportunamente esteso. Per le sperimentazioni **su minori** tale estensione deve prevedere una copertura di almeno **dieci anni**, per un **tempo necessario per la verifica di un normale sviluppo psico-fisico**.
- **Per sperimentazioni cliniche con terapie geniche, terapie cellulari e radiofarmaci** il periodo minimo di copertura del rischio postumo ... dovrà essere opportunamente esteso prevedendo una copertura di almeno **dieci anni**.

DECRETO 14 luglio 2009

- Tale **limitazione** non inficia comunque il diritto del soggetto danneggiato ad ottenere il risarcimento da parte del responsabile dell'eventuale danno.

MASSIMALE



- “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 5 milioni se i soggetti coinvolti nella sperimentazione non sono più di 50;
 - B) Euro 7 milioni e 500.000 se i soggetti coinvolti sono più di 50 ma meno di 200;
 - C) Euro 10 milioni se i soggetti sono più di 200.
- Per soggetti si intende il numero di pazienti che partecipano allo studio in Italia.
- ... Gli importi dei massimali ... sono soggetti a revisione ogni 3 anni”.

DIRITTO DI RECESSO

- **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.

NESSUN ACCENNO AD UNO DEGLI ELEMENTI ESSENZIALI DEL CERTIFICATO

- Il massimale
- La durata della validità temporale della copertura
- La franchigia
- **Le esclusioni**

ESCLUSIONI <DI PRINCIPIO>

- La garanzia non comprende:
 - i danni all'integrità fisica dei soggetti e i peggioramenti dello stato di salute già compromesso che sarebbero comparsi anche se il soggetto non avesse preso parte alla sperimentazione;
 - i danni che siano la conseguenza della inefficacia o della mancata rispondenza della sperimentazione.

ESCLUSIONI COMUNI

- La garanzia non comprende:
 - i danni all'integrità fisica dei soggetti della sperimentazione quando tali danni si sono manifestati perchè il soggetto non ha seguito **intenzionalmente** le istruzioni delle persone incaricate della sperimentazione.

INFORMAZIONE!

ESCLUSIONI COMUNI - 2

- “I danni subiti dai soggetti della sperimentazione qualora questa non sia condotta secondo le regole previste dalla normativa applicabile (assenza delle necessarie notifiche, del parere favorevole dei Comitati Etici, del necessario consenso informato per i soggetti, mancato rispetto del protocollo da parte degli sperimentatori ...)”

ESCLUSIONI COMUNI - 3

- Sono esclusi “i danni ai soggetti affetti da malattie e sottoposti a sperimentazione di un medicinale contro tale malattia quando tali danni siano la conseguenza di effetti portati a conoscenza dei soggetti e che non oltrepassino la misura di tollerabilità secondo le conoscenze tecniche della medicina e comunicata agli stessi”.
- L'autorevole commento del dott. Riccardo Tacconi HGI Italia – Direttore Casualty Dept.: “Con questa clausola si taglia la testa al toro, eliminando dalla copertura assicurativa il 70% dei possibili reclami, evitando di affrontare ogni discussione in tema di responsabilità”

ESCLUSIONI COMUNI – 4

IL DANNO IN AMBITO PROCREATIVO

- Aspetto che avrebbe richiesto un approfondimento, soprattutto alla luce delle indicazioni EMEA (European Medicines Agency) per il monitoraggio della gravidanza (London, 14.11.2005 GUIDELINE ON THE EXPOSURE TO MEDICINAL PRODUCTS DURING PREGNANCY: NEED FOR POST-AUTHORISATION DATA) (anche gravidanza della partner di un soggetto coinvolto).
- [ETHIKKOMMISSIONEN svizzere - documento approvato il 24.11.2004](#) Non vengono accettate le seguenti esclusioni:
 - ... danni in relazione all'uso di anticoncezionali, se il loro uso durante la sperimentazione clinica è indispensabile per prevenire danni al feto

LA MAGGIORE CRITICITA': LE SPERIMENTAZIONI NO PROFIT

- I promotori delle sperimentazioni di cui al D.M. 17 dicembre 2004 ... 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.**

8° RAPPORTO NAZIONALE

Tabella SC 4

Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit
SC totali: 6.012 di cui 5.980 (99,5%) con tipologia di Promotore specificata

Anno	Profit		No profit		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
2000	461	82,8	96	17,2	557	100,0
2001	467	77,2	138	22,8	605	100,0
2002	404	72,3	155	27,7	559	100,0
2003	401	70,6	167	29,4	568	100,0
2004	439	70,4	185	29,6	624	100,0
2005	447	67,5	215	32,5	662	100,0
2006	492	63,6	282	36,4	774	100,0
2007	498	63,8	282	36,2	780	100,0
2008	510	59,9	341	40,1	851	100,0
Totale	4.119	68,9	1.861	31,1	5.980	100,0

LA TUTELA DELLO SPERIMENTATORE

- E' vero che il promotore deve "provvedere 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**".
- Ma, tutte le limitazioni di cui alla polizza non inficiano "comunque il diritto del soggetto danneggiato ad ottenere il **risarcimento da parte del responsabile dell'eventuale danno**".

OPPORTUNE

- POLIZZE INDIVIDUALI INTEGRATIVE.

Anche per il problema della copertura della
colpa grave.

E LA COPERTURA ASSICURATIVA
DEL C.E.?

I COMPITI DEL COMITATO – TUTELA DEI SOGGETTI ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE DI:

- aspetti scientifico/metodologici delle ricerche
- applicazione del consenso informato e aspetti etici dell'eventuale uso di un placebo
- competenza e idoneità dei ricercatori
- valutazione della fattibilità locale della sperimentazione
- assoluta imparzialità e indipendenza
- rispetto delle disposizioni normative applicabili
- grado di rischio per i soggetti arruolati
- copertura assicurativa per i danni imputabili allo studio
- attenzione ad aspetti economici (forma di “coercizione” o “influenza indebita” sui soggetti dello studio)

LA VALUTAZIONE DEL GRADO DI RISCHIO PER I SOGGETTI

- Bilancio rischi/benefici al “tempo 0”
- Valutazione della capacità del ricercatore e della struttura di fronteggiare eventuali complicanze
- Seguire l'avanzamento della sperimentazione con la valutazione degli eventi avversi

LA VALUTAZIONE IN ITINERE DEL RISCHIO

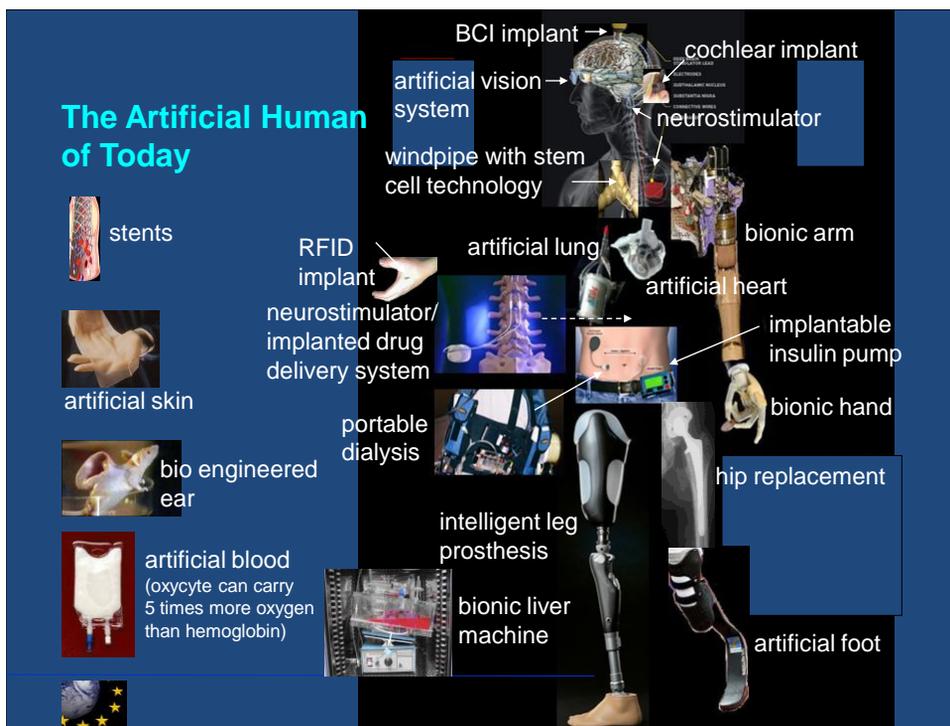
- Soffre di carenze di tempo
- Un serio esame degli eventi avversi è spesso impossibile per la lacunosità delle informazioni di accompagnamento.

UN ESEMPIO

- Spett.le Comitato Etico, desideriamo informarVi riguardo a due eventi avversi occorsi a pazienti arruolati nel protocollo in oggetto Si tratta in entrambi i casi di morte improvvisa. ... Per quanto riguarda il paziente ER, è possibile supporre che le cause del decesso siano da ricondurre ad un evento aritmico maggiore; per quanto riguarda invece il decesso del paziente GS non ci sono informazioni sufficienti per poter supporre la causa del decesso. **In entrambi i casi non è stato eseguito esame autoptico.**

CRITICITA'

- Non tutti i C.E. sono coperti nell'ambito delle polizze assicurative dell'Ente.
- Un esempio di indicazione esplicita del C.E. nel novero degli assicurati nella polizza dell'Ente presso il quale presta l'attività di valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica, e per cui ha responsabilità di "pubblica garanzia": "Le garanzie di polizza garantiscono il Comitato Etico contro il rischio di Responsabilità Civile derivatogli dallo svolgimento dell'attività e dei compiti previsti per legge".
- RESTA APERTO IL PROBLEMA DELLA COPERTURA DELLA COLPA GRAVE



Legge 7 luglio 2009, n. 88

Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee – Legge comunitaria 2008

- ART. 8 Delega al Governo per l'attuazione della Direttiva 2007/47/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 5 settembre 2007 ... per il riavvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai **dispositivi medici**.
- ... Il Decreto legislativo provvede, altresì, ... alla revisione delle norme sulle indagini cliniche **affidando ai comitati etici previsti per le sperimentazioni cliniche dei medicinali anche le valutazioni** in tema di sperimentazioni con dispositivi medici.