

Indirizzi operativi per identificare i protocolli di studio a bassa complessità valutativa

Scopo di questo documento è fornire ai Comitati Etici regionali indicazioni utili a promuovere una metodologia comune di classificazione dei protocolli di studio in relazione al grado di complessità valutativa che essi presentano.

Tramite una checklist si individuano gli studi a bassa complessità, indicando la relativa procedura di valutazione, semplificata rispetto a quella standard. Gli studi residui a complessità maggiore saranno gestiti con le procedure di valutazione ritenute più idonee da parte dei singoli CE.

Si propone un approccio valutativo basato su un preliminare *triage* del profilo di complessità dei protocolli di ricerca da valutare in ogni seduta, allo scopo di individuare un sottoinsieme di progetti che per le loro caratteristiche possono essere valutati in modo semplificato.

Il *triage* è istruito dalla Segreteria tecnico-scientifica del Comitato Etico di Area Vasta. Tenuto conto dell'istruttoria della Segreteria, il Presidente utilizzando la checklist inclusa nel presente documento assegna il protocollo alla procedura di valutazione semplificata o alla procedura standard. I casi dubbi precauzionalmente vengono indirizzati verso la procedura di valutazione standard.

La Complessità Valutativa

Gli studi possono presentare livelli diversi di complessità valutativa. Particolare attenzione va posta nei confronti delle attività di ricerca che:

- **potrebbero mettere a rischio l'integrità fisica e/o psichica dei partecipanti.** Rientrano in questa categoria le attività di ricerca che modificano in modo sostanziale la pratica clinica corrente attraverso l'introduzione di nuovi farmaci, device non ancora introdotti sul mercato, interventi diagnostici e/o terapeutici innovativi e non già presenti nella pratica clinica, o in altro modo introducono importanti variazioni nella gestione standard di una specifica patologia o condizione clinica.
- **potrebbero mettere a rischio i diritti individuali fondamentali** di dignità, autonomia, riservatezza dei partecipanti. Rientrano in questa categoria le attività che prevedono il coinvolgimento di soggetti vulnerabili e/o la raccolta di informazioni sensibili circa le caratteristiche, opinioni, attitudini dei partecipanti, come pure quelle che prevedono la raccolta di materiale biologico nelle biobanche di ricerca;
- **potrebbero mettere a rischio gli interessi della collettività.** Rientrano in questa categoria:
 - le attività di ricerca con prevalenti interessi commerciali o industriali;
 - le attività di ricerca che, indipendentemente dal tipo di finanziatore/promotore, si presentano come futili o di bassa qualità metodologica e, in quanto tali, in grado di compromettere l'interesse generale, inducendo sprechi di risorse.

In sintesi, gli aspetti di una ricerca che concorrono a definirne la complessità valutativa sono i seguenti:

- il grado di modifica introdotto nella pratica clinica,
- la tipologia di informazioni raccolte,
- la conservazione di materiale biologico in biobanche,
- la vulnerabilità delle persone coinvolte,
- l'interesse commerciale che sottende la ricerca,
- la rilevanza ovvero il beneficio atteso in termini conoscitivi.

Ciascuno degli aspetti elencati influenza la complessità di valutazione dello studio: condividere una metodologia comune che permetta di individuare a priori i protocolli a minor complessità valutativa, può

consentire di velocizzarne la valutazione rendendo disponibile più tempo per i protocolli che invece meritano particolare attenzione.

Per individuare gli studi a bassa complessità valutativa in fase di triage utilizzare la checklist riportata nella pagina successiva.

Checklist per individuare gli studi a bassa complessità valutativa

Caratteristiche del protocollo di studio	Risposta
<p>R1. Modifiche della pratica clinica corrente</p> <p>Rientrano in questa categoria studi mirati a valutare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>nuovi farmaci, device, interventi, tecnologie o percorsi assistenziali;</i> - <i>farmaci, device, interventi, tecnologie utilizzati con modalità/forme/dosi diverse rispetto alla pratica clinica corrente, ad eccezione per i farmaci, dei casi previsti dalla legge¹;</i> - <i>nuove modalità di assistenza che rappresentano significative variazioni della abituale pratica clinica;</i> - <i>studi che prevedono l'esecuzione di procedure invasive, indagini diagnostiche su campioni biologici, procedure di diagnostica per immagini, procedure di anestesia e sedazione che normalmente non vengono effettuate per la condizione clinica del paziente ovvero che vengono effettuate ma con frequenza diversa.</i> 	<p><input type="checkbox"/> Sì</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Non chiaro</p>
<p>R2. Utilizzo di database preesistenti a scopo di ricerca</p> <p><i>Studi che si basano su database preesistenti per condurre attività di ricerca con dati non anonimi alla fonte e senza che al momento della raccolta dei dati sia stato chiesto il consenso informato per le finalità di ricerca</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Sì</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Non chiaro</p>
<p>R3. Effettuazione di test genetici</p> <p><i>Studi che prevedano test genetici con qualsivoglia disegno non possono essere oggetto di valutazione semplificata, in quanto il rischio di ledere i diritti della persona (e dei suoi consanguinei) è alto, in ragione della estrema sensibilità dei dati ricavabili e della complessa problematica sulla eventuale comunicazione dei risultati.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Sì</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Non chiaro</p>
<p>R4. Studi basati su materiali biologici conservati in biobanche</p> <p><i>La conservazione di materiali biologici in biobanche permettendo l'esecuzione futura di test diagnostici e/o di altri test in vitro espone il paziente (e i suoi consanguinei per test genetici) a rischio di lesione dei diritti individuali, per trattamento di dati estremamente sensibili riguardanti la propria salute.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Sì</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Non chiaro</p>

¹ Vedi quanto disposto dalla Legge 648/96

Caratteristiche del protocollo di studio	Risposta
<p>R5. Coinvolgimento di soggetti vulnerabili</p> <p>Sono da ritenere vulnerabili²:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>i soggetti che non sono in grado di fornire un consenso pienamente informato a causa di una riduzione (anche temporanea) delle loro facoltà intellettive o della loro forza fisica, oppure a causa della loro condizione clinica, età, cultura, istruzione e situazione sociale. Alcuni esempi sono: minori, incapaci, pazienti affetti da malattie incurabili, pazienti in situazioni di emergenza, pazienti affetti da disturbi mentali, persone ospitate in case di riposo, centri residenziali e semiresidenziali, hospice, centri per il trattamento di dipendenze patologiche, disoccupati o persone indigenti, minoranze etniche, persone senza fissa dimora, nomadi, profughi, rifugiati.</i> - <i>individui la cui decisione di partecipare ad uno studio clinico può essere influenzata impropriamente dall'aspettativa, sia essa giustificata o meno, di benefici (sanitari e non sanitari) legati alla partecipazione, oppure di una possibile azione di ritorsione da parte di individui gerarchicamente superiori, in caso di rifiuto a partecipare. Tra questi vi sono: gli appartenenti a gruppi strutturati gerarchicamente, quali studenti, personale subordinato di un ospedale e di un laboratorio, dipendenti di un'industria farmaceutica, detenuti, membri dell'esercito, polizia e delle forze armate in genere, vigili del fuoco e altri corpi tenuti ad operare in situazioni di emergenza.</i> - donne in gravidanza e allattamento. 	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non chiaro
<p>R6. Studi su temi sensibili</p> <p>Sono da ritenere studi su temi "sensibili" quelli mirati a rilevare l'orientamento sessuale, comportamenti illeciti, condizioni o diagnosi stigmatizzate, convinzioni o pratiche religiose o culturali.</p>	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non chiaro
<p>R7. Presenza di significativi interessi commerciali o industriali</p> <p>Quando si ravvisa il rischio che l'interesse economico del promotore o dello sponsor sia prevalente sull'interesse scientifico, lo studio non può essere considerato a bassa complessità. Se ciò è ovvio per gli studi registrativi, non minor attenzione va tuttavia posta per gli studi osservazionali postmarketing con farmaci o dispositivi, qualora in particolare si tratti di studi sponsorizzati su singolo farmaco appena immesso in commercio, che siano o meno già inseriti in prontuario, per un'indicazione per la quale sono disponibili in commercio altri farmaci; in tale caso il rischio che si tratti di un seeding trial³ è molto elevato.</p> <p>In caso di studi no-profit se si ravvisano, anche in parte, le problematiche descritte nel documento del CER sez. A dal titolo "Punti da considerare nella valutazione degli studi no profit", con particolare riferimento all'allegato 1.</p>	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non chiaro

Se tutte le risposte alla checklist sono "no" il protocollo è classificabile come a "basso livello di complessità valutativa" e si deve procedere con la procedura semplificata. In caso di una o più risposte "sì" o "non chiaro" si deve procedere con la procedura di valutazione standard.

² Adattato, tenendo conto del D.M. 15 luglio 1997 delle raccomandazioni del Council for International Organizations of Medical Sciences e del Belmont Report.

³ Un *seeding trial* è una forma di marketing, camuffata da ricerca, concepita per la diffusione del prodotto tra "consumatori" selezionati. In medicina, i *seeding trial* sono studi clinici o "ricerche" in cui l'obiettivo principale è quello di introdurre e diffondere una particolare tecnologia (ad esempio un farmaco o un dispositivo) piuttosto che testare un'ipotesi scientifica [Krumholz et al., 2011].

A titolo esemplificativo i protocolli a bassa complessità valutativa comprendono:

- studi osservazionali senza farmaci/device con promotore no profit e senza interessi commerciali o industriali latenti o manifesti, che non richiedono l'esecuzione di indagini diagnostiche invasive aggiuntive rispetto alla pratica clinica;
- studi osservazionali con promotore no profit e senza interessi commerciali su farmaci, device, interventi, tecnologie utilizzati con modalità/forme/dosi previsti dalla pratica clinica corrente (fare attenzione a non considerare come protocolli a bassa complessità valutativa gli studi su farmaci con le caratteristiche descritte al punto 7 della check-list),
- studi osservazionali di valutazione di percorsi assistenziali in atto nella pratica clinica ovvero audit clinici quando vi sia l'obiettivo di pubblicare i risultati;
- indagini conoscitive con questionario che non vertono su tematiche sensibili;
- indagini qualitative (es. focus group) su aree non sensibili;
- analisi di dati disponibili pubblicamente.

Si raccomanda infine di tenere in considerazione anche la presenza di **possibili problemi di futilità**. Il criterio della futilità dello studio non è semplice da valutare compiutamente in una fase di screening iniziale. Tuttavia, qualora emergessero dubbi sulla rilevanza clinica del quesito di ricerca o sulla validità del protocollo di studio (errori nel disegno, altri errori metodologici che non consentiranno di ottenere risultati scientificamente validi), i protocolli di studio devono essere assegnati alla procedura di valutazione standard.

Procedura di valutazione

Gli studi a bassa complessità valutativa possono avvalersi di una procedura di **valutazione semplificata**, che prevede l'assegnazione ad un solo valutatore che relazionerà in seduta. Il valutatore si avvarrà di una griglia di sintesi del protocollo di studio istruita dalla Segreteria. Nel corso della seduta il valutatore illustrerà eventuali problemi e proporrà o meno l'approvazione dello studio. Nel caso in cui il valutatore ritenga che lo studio non abbia le caratteristiche per essere considerato a "bassa" complessità, informerà prontamente la Segreteria per l'attivazione della procedura di valutazione standard.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA (r_emiro)
Giunta (AOO_EMR)
allegato al PG/2019/0387782 del 17/04/2019 16:23:08

