

Osservatorio sulle sperimentazioni cliniche controllate

I Comitati Etici in Regione Emilia Romagna: i risultati di un'indagine conoscitiva e le prospettive per un maggiore coordinamento

a cura del Coordinamento Regionale dei Comitati Etici Regione Emilia Romagna¹

L'articolo presenta e discute i risultati di una indagine sulla struttura ed il funzionamento dei Comitati Etici (CE) locali in Regione Emilia Romagna (RER) condotta nella seconda metà del 2004. I CE, istituiti dapprima spontaneamente in alcuni ospedali e strutture sanitarie (soprattutto di ricerca), hanno trovato un inquadramento normativo in Italia con il Decreto Ministeriale 18 marzo 1998. Nella RER uno specifico stimolo alla valorizzazione dei CE deriva dalla scelta di rafforzare la capacità di ricerca del servizio pubblico - concretizzatasi con l'avvio del programma *PRI E-R* (Programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna). È in questo contesto che è stato avviato un coordinamento regionale per stimolare la discussione tra CE al fine di: a) confrontare le modalità operative relativamente alla valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica; b) esplorare le attività in corso nei diversi CE della regione sul terreno della formazione e delle relazioni con le aziende sanitarie di appartenenza; c) definire alcune linee di comportamento comune sulle aree che, dalla discussione, fossero state identificate come prioritarie.

I risultati indicano che le attività dei CE nella RER vanno al di là della sola valutazione dello studio nella fase di approvazione del protocollo e, seppur con notevole variabilità, comprendono anche le funzioni di monitoraggio del loro svolgimento, di controllo delle eventuali modifiche apportate successivamente, di raccolta e verifica delle reazioni avverse. Questa indagine ha anche evidenziato una variabilità nella composizione, nei carichi di lavoro e nell'orientamento relativo a specifiche questioni quali le regole relative alla esplicitazione dei potenziali conflitti di interesse dei membri dei CE ed il comportamento da tenere nel caso che la pubblicazione dei risultati sia soggetta alla preventiva autorizzazione da parte dello Sponsor.

Fa parte del programma di coordinamento regionale dei CE l'avvio di un confronto permanente con le Direzioni Sanitarie delle Aziende sanitarie al fine di rendere maggiormente coerente l'attività di promozione e sostegno della ricerca nel Servizio Sanitario Nazionale dopo la promulgazione del Decreto Ministeriale del febbraio 2005 a sostegno alla ricerca no-profit.

Parole chiave:

Comitati Etici, etica e ricerca clinica, indagine conoscitiva, variabilità.

Introduzione

I Comitati Etici (CE), istituiti dapprima spontaneamente in alcuni ospedali e strutture sanitarie (soprattutto di ricerca), hanno trovato un inquadramento normativo in Italia con il Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 («Linee Guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici» G.U. n. 122 del 28/05/98). Creati soprattutto allo scopo di superare la lentezza nell'avvio delle sperimentazioni cliniche in Italia e per decentrare l'attività di valutazione e monitoraggio della ricerca, i CE sono rapidamente cresciuti di numero negli ultimi anni (1,2). Secondo il III Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica del Ministero della Salute, alla fine del 2003 erano 308 i CE attivi sul territorio nazionale, con una distribuzione territoriale peraltro non omogenea.

Molte sono le aspettative che la creazione di questa rete diffusa di Comitati ha creato nel nostro paese anche se è bene essere consapevoli che oggi i CE sono relativamente

isolati sia rispetto ai ricercatori clinici, nei confronti dei quali svolgono una funzione di servizio e di verifica, sia rispetto alle Aziende sanitarie che da un lato affidano ad essi la responsabilità di garantire il regolare svolgimento della attività di ricerca nelle strutture del SSN ma dall'altro non ne utilizzano le potenzialità in relazione alle proprie politiche generali di formazione continua e miglioramento della qualità dell'assistenza.

¹ La lista completa degli Autori è riportata alla fine dell'articolo.

Le motivazioni di questa situazione sono molte e complesse (2-5) e tra esse vanno ricordate:

- a) la sostanziale estraneità ed assenza di finanziamento e sostegno del SSN alla ricerca (3);
- b) la crescente dominanza della ricerca commerciale rispetto a quella orientata ai bisogni conoscitivi prioritari per l'assistenza ai pazienti e la appropriata allocazione delle risorse (4-5);
- c) la conseguente perdita di responsabilità dei singoli ricercatori rispetto alla necessità di impegnarsi perché la ricerca affronti quesiti clinici realmente rilevanti (6-7).

Negli ultimi anni la consapevolezza di questi problemi è cresciuta concentrandosi soprattutto sulla necessità di sostenere la ricerca non commerciale portando ad una maggiore attenzione nei confronti dei CE e del loro ruolo nel migliorare la qualità e rilevanza della ricerca (8-9).

Questo ha posto al centro della attenzione la valorizzazione dei CE per metterli effettivamente nella condizione di «fare cultura» relativamente alla dimensione etica della ricerca e della pratica clinica.

In Regione Emilia Romagna (RER) uno specifico stimolo alla valorizzazione dei CE deriva dalla scelta di rafforzare la capacità di ricerca del servizio pubblico che si è concretizzata con l'avvio del programma *PRI E-R* (Programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna) avviato a partire dal Gennaio 2005 (Delibera Regionale del 23 Dicembre 2004) e del quale sono state poste la basi organizzative e programmatiche nel corso della seconda metà del 2004 (10).

Il *PRI E-R* si prefigge di introdurre in modo sistematico l'attività di ricerca e innovazione nelle Aziende Sanitarie e richiede che le Aziende stesse creino al proprio interno una infrastruttura capace di stimolarne la ideazione e realizzazione. È in questo contesto che, a partire dal mese di maggio 2004, si è avviata una attività di coordinamento e discussione con tutti i CE regionali al fine di: a) confrontare le modalità operative relativamente alla valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica; b) esplorare le attività in corso nei diversi CE della regione sul terreno della formazione e delle relazioni con le aziende sanitarie di appartenenza; c) definire alcune linee di comportamento comune sulle aree che, dalla discussione, fossero state identificate come prioritarie.

Per facilitare quest'attività di confronto e coordinamento è stata realizzata l'indagine i cui risultati sono oggetto di questo rapporto. Essa rappresenta anche il riferimento per monitorare l'evoluzione dei CE rispetto al quadro istituzionale regionale ed alle sue prossime evoluzioni (organizzazione per area vasta),

all'impatto delle iniziative che verranno intraprese per sostenere e favorire la ricerca indipendente e, più in generale, alla evoluzione del ruolo dei CE nella crescita della capacità di ricerca nel servizio sanitario regionale.

L'indagine si proponeva anche di valutare come nei CE della RER erano state recepite le Direttive Europee e in quale modo esse avessero portato a cambiamenti nelle procedure operative di revisione dei protocolli di ricerca.

Come si vedrà nel commento analitico dei risultati le problematiche che sono emerse relativamente al funzionamento dei CE in regione Emilia Romagna hanno molte similarità con i temi che anche a livello internazionale sono al centro della discussione su ruolo e finalità dei CE (11-17).

Materiali e metodi

Nel corso del 2003 alcuni rappresentanti dei CE della RER avevano avviato un tentativo di coordinamento e ritenuto necessario avviare una indagine conoscitiva sulla organizzazione e la operatività dei CE. In questo contesto era stata stesa una bozza di questionario che ha costituito la base sulla quale è stato costruito quello poi utilizzato in questa indagine. Dopo la prima riunione di coordinamento dei CE realizzata nel maggio 2004 si decise di recuperare l'ipotesi del censimento ampliando la bozza preparata nel 2003. Essa originariamente comprendeva cinque sezioni tendenti ad esplorare:

1. Composizione Comitato Etico.
2. Modalità Operative.
3. Proprietà e/o pubblicabilità dei dati.
4. Scambio di informazioni con gli altri Comitati Etici.
5. Dati di attività.

Nel giugno 2004 - contestualmente all'avvio del programma Ricerca & Innovazione dell' Emilia Romagna (*PRI E-R*) che sarebbe iniziato ufficialmente in regione nel 2005 - è stata realizzata un'indagine conoscitiva per raccogliere informazioni relativamente a struttura e funzionamento dei CE e conoscere il loro orientamento su alcuni aspetti specifici della loro attività. Dopo aver condiviso contenuto e formato del questionario, i CE sono stati contattati via e-mail ed è stato loro inviato un questionario che nel formato finale conteneva 12 domande (v. Allegato alla fine dell'articolo) con la richiesta che esso venisse compilato dal Presidente o Segretario del CE.

Le domande del questionario esploravano le seguenti aree:

1. Ambiti di attività del Comitato Etico (approvazione protocolli, attività di formazione).
2. Modalità operative (Regolamento Interno-Statuto, SOP, monitoraggio).
3. Composizione CE (quali-quantificazione dei membri e segreteria scientifica).

4. Orientamenti dei CE, e loro comportamenti pratici, relativamente alla proprietà dei dati delle sperimentazioni ed alla presenza di eventuali limitazioni alla autonomia di pubblicabilità dei risultati da parte dei ricercatori partecipanti alle sperimentazioni stesse.
5. Preferenze rispetto alle modalità di scambio di informazioni con gli altri Comitati Etici (mail sito internet, seminari).
6. Dati di attività relativi alla valutazione delle sperimentazioni nell'anno 2003 (protocolli sperimentali approvati, rifiutati, sospesi e protocolli di studi osservazionali esaminati).
7. Regolamenti aziendali per la gestione dei fondi derivati dalle sperimentazioni.
8. Regole relative alle dichiarazioni sui potenziali conflitti di interessi da parte dei membri dei CE.

I risultati preliminari sono stati analizzati dall'ASR e presentati e discussi nel corso di due incontri successivi del gruppo di coordinamento. Il manoscritto con i risultati preliminari è stato quindi inviato alle segreterie di tutti i CE che hanno partecipato alla indagine in modo da ricevere commenti e suggerimenti per la stesura del testo finale dell'articolo.

Risultati

La valutazione dei risultati è stata condotta sulla totalità dei CE attivi al momento della rilevazione: hanno partecipato all'indagine tutti i 17 CE della Regione Emilia Romagna tranne una ASL che non aveva un CE attivo al momento della rilevazione.

Composizione Comitato Etico

Le caratteristiche generali dei CE sono riportate in Tabella I.

Tabella I. – *Caratteristiche dei comitati etici (n=17).*

Caratteristica	N.	%
Tipologia di Comitato Etico		
Azienda Ospedaliera	4	22
ASL	10	55
IRCCS	1	6
Regione	-	-
Università	2	11
Altro	1	6
Numero Componenti		
≤10	-	-
11-20	16	94
21-30	1	6
Ufficio di segreteria		
Scientifica	-	-
Amministrativa	10	59
Scientifica e Amministrativa	7	41

La maggioranza dei CE fa riferimento ad una singola Azienda USL (55,5%); in 2 province (Parma e Ferrara) esistono 3 CE separati (per l'AUSL, l'Azienda Ospedaliera e l'Università) ed in 1 (Modena) esiste un unico CE rappresentativo delle tre Istituzioni. La metà dei CE ha 15 membri o più, con un range compreso tra 11 nel CE meno numeroso e 28 in quello più ampio. Tutti i CE sono dotati di una segreteria amministrativa, ma non in tutti è presente la parte scientifica.

La distribuzione di frequenza delle diverse figure professionali è illustrata in Figura 1, mentre la composizione raccomandata delle Linee Guida ministeriali (DM 18/3/98) è ricordata nel Riquadro 1.

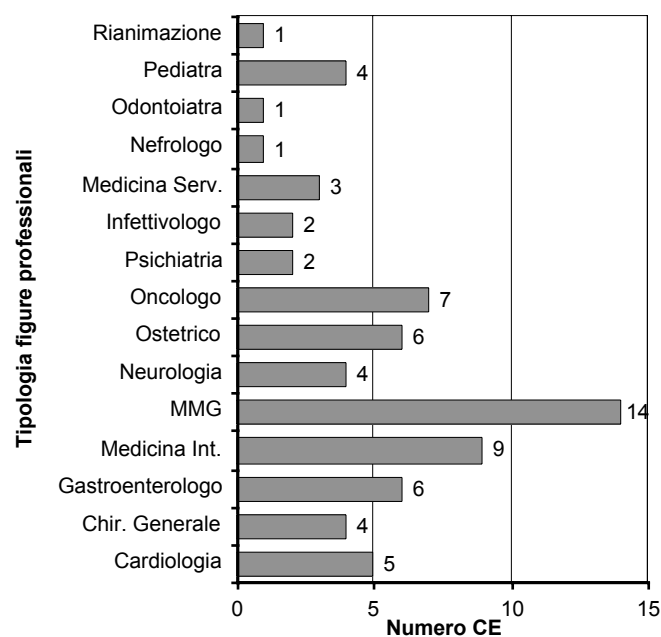


Figura 1. – Distribuzione di frequenza figure professionali presenti nei Comitati Etici in Emilia Romagna.

Riquadro 1. Composizione raccomandata (Linee Guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici D.M. 18/03/98).

- 2 clinici
- 1 biostatistico
- 1 farmacologo
- 1 farmacista
- 1 direttore sanitario
- 1 esperto in materia giuridica

Altri possibili componenti

- MMG
- Esperto bioetica
- Infermiere
- Rappresentante volontariato/pazienti

Ambiti di attività del CE e modalità operative

Quasi tutti i CE hanno dichiarato di valutare, oltre alle sperimentazioni cliniche con farmaci, anche sperimentazioni con dispositivi medici (10/17, 56%). Alcuni hanno dichiarato di esaminare, oltre a protocolli sperimentali, anche quesiti etici proposti dalla AUSL o da singoli operatori che in essa operano (9/17, 50%). Negli ultimi anni è andato incrementando il numero degli studi osservazionali valutati: nel 2003 essi hanno rappresentato, in media, quasi un quarto (27%) sul totale dei protocolli presentati, con grande variabilità tra comitati.

I CE intervistati hanno dichiarato di valutare e approvare i protocolli di sperimentazione clinica e, in minor percentuale, di formulare pareri su questioni generali o su casi specifici in materia di bioetica.

La valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica è risultata la funzione prevalente dei CE: (17/17) mentre circa la metà (9/17) hanno dichiarato di formulare, saltuariamente, pareri su problematiche generali di tipo bioetico, un terzo circa (6/17) di svolgere attività di formazione rivolte agli operatori sanitari della propria azienda ed infine un altro terzo (5/17) di avere realizzato iniziative di diffusione delle problematiche di bioetica nei confronti del pubblico.

Solo il 30% (5/17) dei CE regionali aveva, a metà 2004, ufficializzato le proprie procedure operative in relazione al recepimento della nuova Direttiva Europea. Gli altri le hanno attuate ma senza modificare il proprio regolamento, anche perché in attesa dei decreti attuativi annunciati dal Ministero della Salute.

Relativamente, invece alle modalità di monitoraggio degli studi autorizzati (8/17, 47%) la metà dei CE attua procedure di analisi ad interim della sperimentazione. Il monitoraggio è un aspetto interessante anche per il fatto che pochi lo attuano in modo concreto. Solo 1 CE ha avviato una fase sperimentale di controllo previsto presso il reparto. Altri prevedono l'invio di un apposito modulo (una volta nel corso di tutta la sperimentazione o una volta all'anno nel caso di sperimentazioni di lunga durata); in alcuni casi è prevista la facoltà da parte del CE di interrompere la sperimentazione, con provvedimento motivato e la possibilità di contattare il paziente al fine di valutarne la consapevolezza riguardo la partecipazione alla sperimentazione.

La possibilità di comparare le procedure e i criteri utilizzati per valutare i protocolli di ricerca è stato ritenuto generalmente utile con 13/17 CE che hanno espresso parere favorevole sia all'uso regolare di e-mail mediante liste di discussione, sia alla implementazione di un sito con accesso riservato ai CE mediante password.

Dati di attività relativi alla valutazione dei protocolli

Nella Figura 2 sono riassunti i dati relativi alla attività dei CE nel 2003. Per quanto riguarda i protocolli di sperimentazione relativi ai farmaci emerge, come atteso, una ampia variabilità di volumi di attività con un valore mediano di 34 protocolli ed un range che va da nessun protocollo esaminato in un CE a ben 134 in quello a maggiore attività. Assai meno frequente l'attività relativamente ai protocolli di sperimentazione dei dispositivi medici e sostanzialmente assente quella relativa ai protocolli di sperimentazione in medicina generale. Per quanto riguarda l'esito delle procedure di valutazione la metà dei CE approva in prima battuta meno della metà dei protocolli (valore mediano 42%) pur con una marcata variabilità tanto che qualche CE ne approva la totalità al primo esame. La richiesta di modifica più frequente appare quella relativa ai chiarimenti circa il modulo di consenso informato mentre alla fine della valutazione la metà dei CE che hanno partecipato alla indagine dichiara di respingerne il 5% o meno pur con un range compreso tra nessun protocollo respinto e il 43% di essi. Nella seconda parte della Figura sono riportati i dati relativi agli studi osservazionali.

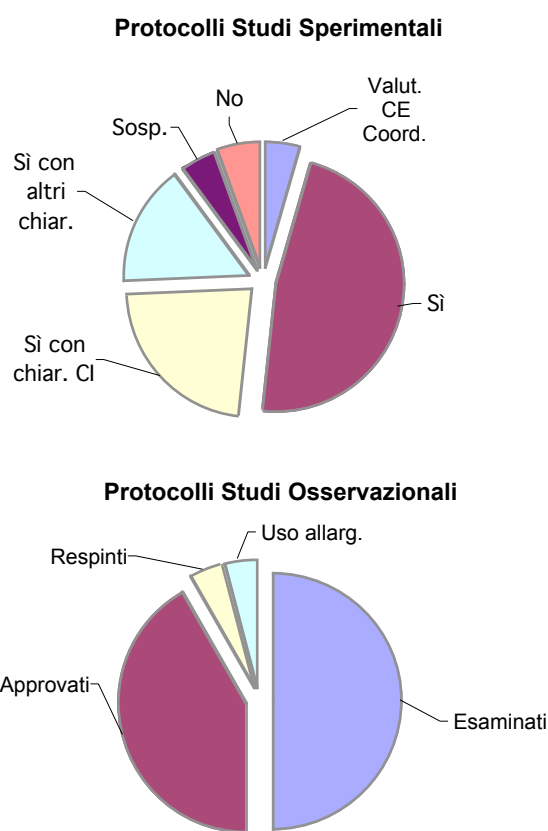


Figura 2. - Dati relativi all'attività dei CE nel 2003.

Vincoli alla pubblicabilità dei dati

Con una domanda specifica del questionario si è indagato l'atteggiamento dei CE rispetto alla presenza di vincoli alla pubblicazione dei risultati delle sperimentazioni. Cinque CE hanno dichiarato di non tenere conto di questo aspetto nella valutazione dei protocolli, 8/17 di avere definito delle proprie regole interne di comportamento al riguardo pur in mancanza di una ufficiale regola stabilita a livello aziendale, e 12/17 di considerarlo elemento negativo nella valutazione. La metà di questi ultimi (6/12, pari al 36% del totale dei rispondenti) ha anche dichiarato che in casi specifici questo può rappresentare motivo di bocciature del protocollo di sperimentazione. Oltre due terzi dei rispondenti hanno dichiarato di ritenere auspicabile una presa di posizione comune a livello regionale su questo aspetto.

Regolamenti aziendali per la gestione dei fondi e dichiarazione conflitti di interesse

Il 76% (13/17) dei CE ha dichiarato l'esistenza di un regolamento aziendale che determina come devono essere suddivisi ed amministrati i fondi derivati dalle sperimentazioni ma nessun CE è direttamente coinvolto nella definizione delle modalità di gestione di tali fondi.

Per quanto riguarda la richiesta di una dichiarazione dei potenziali conflitti di interesse per i membri del CE essa viene richiesta in 9/17 ma solamente all'inizio del mandato senza successivi aggiornamenti.

Modalità pratiche di valutazione dei protocolli e opinioni rispetto alle aree di pertinenza del CE

Anche se non inatteso, un elemento interessante emerso dall'indagine - e soprattutto dalla discussione interna al gruppo di coordinamento seguita alla presentazione dei risultati preliminari - è stata la variabilità marcata nelle modalità di procedere dei vari CE riguardo ai protocolli di ricerca (sia relativamente agli aspetti burocratici sia a quelli etico-scientifici). Alcuni CE incontrano sempre direttamente il ricercatore proponente il protocollo; altri richiedono - oltre alla documentazione del progetto - la compilazione di una modulistica *ad hoc*; altri ancora prevedono un incontro con lo sperimentatore solo in caso di questioni particolarmente controverse.

Più in generale, è emersa una marcata diversità di opinione tra chi ritiene che non sia compito prioritario del CE entrare nel merito specifico del rationale scientifico del protocollo ed altri invece che ritengono che questa sia una funzione fondante del Comitato.

Diverso è apparso anche il grado di coerenza ed approfondimento rispetto alla valutazione critica del consenso informato. Generale invece il senso di insoddisfazione per quello che i CE fanno relativamente al monitoraggio degli studi una volta che essi siano stati autorizzati nella loro struttura di riferimento.

La maggior parte dei CE che ha partecipato all'indagine si è dichiarata a favore della abolizione dei vincoli alla pubblicazione dei risultati e ha anche dichiarato utile che su questo aspetto vi sia presto - in accordo con la Circolare Ministeriale del 02/09/2002 - una presa di posizione comune a livello regionale.

Interessante è stato anche valutare e confrontare le diverse modalità operative dei CE interpellati, soprattutto in relazione a:

- ↳ modulistica richiesta per la valutazione dei protocolli (griglia riassuntiva e moduli predisposti per la compilazione del proponente la ricerca);
- ↳ procedure di valutazione (tempistica della cadenza delle riunioni, degli invii dei pareri emessi dal Comitato);
- ↳ richiesta del rapporto annuale, stato di avanzamento della ricerca e rapporto finale dello studio con dettagli informativi;
- ↳ modalità di raccolta del consenso informato;
- ↳ procedure di valutazione degli emendamenti, eventi avversi, Investigator's Brochure;
- ↳ dichiarazione di conflitto di interessi da parte dei componenti del Comitato Etico.

Tutti i CE utilizzano una propria modulistica per la sottomissione delle pratiche sperimentali (la modulistica, però risulta essere differente sia a livello qualitativo che quantitativo).

Per quanto riguarda le procedure di valutazione prima del D.L. n.211 del 24/06/03 ogni CE aveva la possibilità di esprimere il proprio parere in tempi variabili. Dall'entrata in vigore di questo decreto, la variabilità da questo punto di vista è stata fortemente ridotta. Rimangono comunque molto differenti le modalità di procedere alla valutazione del protocollo: è variabile il termine della deposizione dei documenti presso la Segreteria scientifica, così come i chiarimenti che vengono richiesti possono essere inoltrati direttamente allo Sperimentatore o allo Sponsor o venire direttamente invitato alla seduta lo sperimentatore interessato.

Altri Comitati Etici dichiarano espressamente che nella procedura di valutazione tengono in considerazione i parametri di valutazione statistica e di disegno sperimentale adottato: saggio dell'ipotesi, campionamento, controllo-randomizzazione-cecità.

Vincoli alla pubblicazione: solo qualche Comitato Etico dichiara espressamente la non approvazione delle attività di indagine che rivendicano ogni diritto di divulgazione.

Monitoraggio: aspetto interessante anche per il fatto che pochi lo attuano in modo concreto. Solo un Comitato ha avviato una fase sperimentale di monitoraggio previsto presso il reparto. Altri prevedono l'invio di un apposito modulo (una volta nel corso di tutta la sperimentazione o una volta all'anno nel caso di sperimentazioni di lunga durata); in alcuni casi è prevista la facoltà da parte del Comitato Etico di interrompere la sperimentazione, con provvedimento motivato e la possibilità di contattare il paziente al fine di valutarne la consapevolezza riguardo la partecipazione alla sperimentazione.

Diverso comportamento riguarda la valutazione degli emendamenti (chi li valuta senza richiedere oneri, chi li valuta solo dopo pagamento oneri), eventi avversi (non si sa bene come comportarsi e quali competenze sono necessarie per l'eventuale decisione di interruzione dello studio).

Una dichiarazione scritta relativamente ai potenziali conflitti di interessi viene richiesta nella maggior parte dei casi solo all'inizio del mandato senza tuttavia successivi aggiornamenti.

Discussione e conclusioni

I risultati generali di questa indagine confermano che anche all'interno di una stessa regione esistono notevoli differenze sia nella composizione che nel ruolo percepito e praticato da parte dei CE. Come accennato in apertura di questo articolo questo è in larga misura fisiologico considerando che i CE locali operano da pochi anni, che le occasioni di riflessione sul loro operato basate su dati empirici più che su opinioni è ancora molto limitata e, soprattutto, che la materia su cui essi intervengono è oggetto di una complessa riflessione critica (9,11,13-16). Molti sono i temi oggi oggetto di discussione relativamente ai CE, e la difficoltà principale nel portare verso sbocchi operativi questa discussione sta nella difficoltà di affrontarla con una logica di «sistema» (quale ruolo e spazio deve avere la ricerca e la sperimentazione clinica nell'operatività del servizio sanitario nazionale) invece che con un approccio che tende - anche se magari non sempre volontariamente - a farne una questione di efficienza e riproducibilità. Anche perché quanto più si evidenziano le criticità concettuali ed operative entro le quali si svolge l'attività dei CE tanto più ci si rende conto che sono necessari interventi infrastrutturali di livello regionale o nazionale a

fronte dei vincoli posti dalla normativa internazionale.

La nostra indagine indica che le attività dei CE in Emilia Romagna vanno al di là della sola valutazione dello studio ai fini dell'approvazione ma, seppur con una notevole variabilità, comprendono anche funzioni di monitoraggio dello svolgimento, di controllo delle eventuali modifiche apportate successivamente, di raccolta e verifica delle reazioni avverse (18-19).

Nel caso di sperimentazioni multicentriche sarebbe augurabile che l'attività di monitoraggio fosse maggiormente coordinata tra i CE per evitare che possano essere assunte decisioni diverse relativamente alla approvazione, prosecuzione o interruzione dello studio.

La direzione che si sta cercando di assumere in regione Emilia Romagna è quella di realizzare una modalità permanente di coordinamento dei CE con lo scopo di approfondire aspetti specifici e identificare azioni concrete per implementare azioni migliorative rispetto alle principali criticità riscontrate.

A questo scopo sono al lavoro, dall'Ottobre 2004, sei gruppi di studio su ciascuno dei temi sotto riportati:

- ↳ Analisi comparativa Statuti/Regolamenti-Standardizzazione delle modalità di richiesta.
- ↳ Problematiche legate alla proprietà dei dati e vincoli alla pubblicazione nei protocolli di sperimentazione (20 - 23).
- ↳ Modalità di dichiarazione dei conflitti di interessi dei membri dei CE (24).
- ↳ Criteri di valutazione degli studi osservazionali.
- ↳ Proposte per studi di analisi e confronto delle modalità operative dei diversi CE, valutazione modalità consenso informato.
- ↳ Definizione bisogni formativi e informativi dei CE regionali.
- ↳ Modalità di monitoraggio degli studi.

Scopo del lavoro di questi gruppi è l'approfondimento di criteri e modalità operative dei CE regionali sulle singole questioni e la produzione di documenti di indirizzo ai quali i diversi CE potranno progressivamente ispirare la propria attività. Soprattutto in una fase di transizione che sarà caratterizzata dalla: a) riorganizzazione del servizio sanitario regionale nella direzione della costituzione delle aree vaste; b) possibile creazione di CE a livello provinciale; c) potenziamento della ricerca pubblica indipendente che in regione Emilia Romagna si svilupperà all'interno del Programma Ricerca e Innovazione (PRI E-R); d) dall'entrata in vigore del programma di ricerca indipendente che sarà sostenuto dalla Agenzia italiana per il farmaco (AIFA) (25-29).

Entro la metà del 2005 è prevista la pubblicazione di un dossier contenente i risultati dei lavori dei gruppi e le indicazioni operative che ne emergeranno per l'operato dei CE regionali.

Gruppo di Lavoro

Coordinamento Regionale Comitati Etici Regione Emilia Romagna
Agenzia Sanitaria Regionale Regione Emilia Romagna,
Viale A. Moro, 21 – Bologna.

Writing Committe:

Isabella Bonacini e Alessandro Liberati
(aliberati@regione.emilia-romagna.it)

Co-autori dell'articolo

(Nome e Comitato Etico - CE - di appartenenza):

Alberici Concetta, CE ASL Piacenza, Albertini Francesca CE ASL Ravenna, Bodria Mara, CE ASL Parma, Bonacini Isabella e Borghi Athos, CE Provinciale Modena; Campanini Ernesto CE AO Parma, Campanini Nadia CE Azienda ASL Parma, Carassiti Annalisa CE IOR – Bologna, Chiodi Elisabetta CE AO Bologna, Coppola Teresa CE AO Reggio Emilia, Coruzzi Gabriella CE Univ. Parma, Cucinotta Domenico CE Azienda Osp. Bologna, D'Amico Roberto CE ASL Bologna, Damonti Enrico CE ASL Piacenza, De Ponti Fabrizio CE AO Bologna, De Vecchi Andrea CE ASL Imola, Favero Luca CE AO Ferrara, Gamberini Marco CE ASL Bologna, Gioia Vincenzo CE ASL Bologna, Izzi Giancarlo CE AO Parma, Luppi Massimiliano CE IOR – Bologna, Magnano Lucia CE AO Bologna, Liberati Alessandro, Agenzia Sanitaria Regionale, Magrini Nicola CE AO Reggio Emilia, Maretti Silvia CE ASL Ravenna, Marinelli Lorenzo CE Univ. Ferrara, Molina Enzo CE Univ. Parma, Morelli Cecilia CE AO Parma, Nardacchione Vincenzo CE ASL Bologna, Nicolini Fausto Direz. Sanitaria, Pederzini Roberto CE ASL Imola, Perotto Rosaria CE ASL Forlì, Pieraccini Fabio CE ASL Forlì, Pinardi Anna Maria CE Univ. Parma, Plescia Alba CE ASL Rimini, Pretolani Enzo CE ASL Cesena, Ravagli Angelo CE ASL Forlì, Rondoni Cristina CE ASL Ravenna, Santachiara Saverio CE Provinciale Modena, Savoldi Luisa CE AO Reggio Emilia, Silingardi Vittorio CE Provinciale Modena, Spinsanti Sandro CE ASL Reggio Emilia, Strazzari Sergio CE IOR – Bologna, Tassinari Barbara CE ASL Rimini, Vetri Elena CE ASL Forlì, Viani Nilla CE AO Reggio Emilia, Zuccolini Adele CE AO Reggio Emilia.

Key words:

Ethical Committees, ethics and clinical research, survey, practice variation.

Abstract

Research Ethic Committees in Emilia-Romagna: the need for better coordination. Started initially as spontaneous local initiative, Local Ethical Committees (LECs) have been legislated nationally in 1998 (Ministry of Health Decree of March 1998) and have increased steadily in number since then. In Emilia Romagna LECs have followed a similar

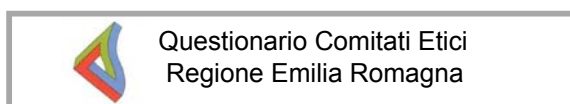
pattern of spontaneous development and have only recently started an attempt to discuss and compare their own criteria, structure and process thanks also to the stimulus stemming from the commitment that the Regional Health Authority is undertaking to support and stimulate non commercial independent research within the regional health service. In May 2004 the Regional Health Care Agency launched a coordinating initiative aimed at: a) comparing regional LECs operational models' relative to the evaluation and authorisation of clinical trials; b) assessing the educational and training efforts that LECs undertake towards their own staff and the groups that interact with them; c) produce general guidance documents for specific activities. In order to make this coordination easier a survey was carried out in mid-2004 to describe LECs organization, activities and operational models. As we report in this paper variations emerged in terms of composition, workload as well as attitudes toward specific issues such as completeness of disclosure of competing interests, policies for those instances where sponsors may interfere with the freedom of investigators to publish the results. The ongoing coordinating activities of Emilia Romagna LECs is discussed vis-à-vis the perspectives for a greater public investment in non commercial clinical research.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali, Luglio 2004 http://oss-sper-clin.sanita.it/publicazioni/3Rapporto_lug_2004.pdf (Ultimo accesso Aprile 2005).
2. Anecchino C., Romero M., La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia, Ministero della Salute, 2° Rapporto Nazionale: alcune riflessioni di lettura. *Giorn Ital Farm Clin* 2004; 17: 48-53.
3. Garattini S, Liberati A. The risk of bias by omitted research. *Br Med J* 2000; 321: 845-6.
4. Angell M. Is Academic Medicine for sale? *N Engl J Med* 2000; 342: 1516-18
5. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM. Sponsorship, Authorship and Accountability. *N Engl J Med* 2001; 345: 825-27.
6. Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701-11.
7. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Edinburgh: World Medical Association General Assembly, 2000.
8. Liberati A., I Comitati Etici nell'era dell'EBM. In: *Etica, Conoscenza e Sanità: Evidence-based medicine tra ragione e passione*. Liberati A. (a cura di) Pensiero Scientifico Editore, Roma, Gennaio 2005.
9. Garattini S, Bertelè V, Li Bassi L. How can Research Ethics Committees protect patients better? *Br Med J* 2003; 326: 1199-201.
10. Programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna (PRI E-R) *Disponibile sul sito www.regione.emilia-romagna.it/agenzia-san/pillole/13-2004_PRIER.pdf (ultimo accesso 26 aprile 2005)*
11. Alberti KGMM. Multicentre Research Ethics Committees: has the cure been worse than the disease? *Br Med J* 2000; 320: 1157-58.

12. Blunt J, Savulescu J, Watson AJM. Meeting the challenges facing Research Ethics Committees: some practical suggestions. *Br Med J* 1998; 316: 58-61.
13. Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are Research Ethics Committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *Br Med J* 1996; 313: 1390-93.
14. Dal Re R, Espada J, Ortega R. Performance of research ethics committees in Spain. A prospective study of 100 applications for clinical protocols on medicines. *J Med Ethics* 1999; 25: 268-273.
15. Italian Cochrane Centre. VIII Annual meeting: the role of Research Ethics Committees. Verona, Italy, October 2002. Proceedings available at <http://www.cochrane.it/page.asp?idp=-988972522> (ultimo accesso Aprile 2005)
16. Ashcroft R, Pfeffer N. Ethics behind closed doors. Do Research Ethics Committees need secrecy? *Br Med J* 2001; 322: 1294-96.
17. Cave E, Holm S. New governance arrangements for research ethics committees: is facilitating research achieved at the costs of participants interests? *J Med Ethics* 2002; 28: 318-21.
18. Monte S, Romero M., Il ruolo del Comitato Etico e del Farmacista Clinico nel monitoraggio delle sperimentazioni indipendenti. *Giorn Ital Farm Clin* 2004; 17: 107-113.
19. Venturini F., Lo Cascio P., Scroccaro G., Il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche in un campione di Comitati Etici italiani. *Giorn Ital Farm Clin* 2003; 17: 27-32.
20. Antes G, Chalmers I. Under-reporting of clinical trials is unethical. *Lancet* 2003; 361:978.
21. Kravitz DA. Failure to publish results of epidemiologic studies is unethical. *Epidemiology* 2000; 283: 2701-11.
22. Mann H. Research Ethics Committees and public dissemination of clinical trials results. *Lancet* 2002; 360: 406-08.
23. Martini N, Tomino C, Liberati A. Role of Research Ethics Committees in follow up and publication of results. *Lancet* 2003;361:2246.
24. Campbell EG, Weissman JS, Clarridge B et al. Characteristics of Medical Schools Faculty Members serving. In: Institutional Review Boards (IRBs): results of a national survey. *Acad Med* 2003; 78: 831-6.
25. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and on the Council of 2001 April 4. On the approximation of law, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal product for human use. *Official Journal of the European Communities* 2001; L 121: 34-41.
26. Editorial. Who's afraid of the European Clinical Trials Directive? *The Lancet* 2003; 361: 2167.
27. Medical Research Council. Medical Research Council response to the Medicine and Health Care Products Regulatory Agency (MHRA) consultation letter on the Medicine for Human Use (Clinical Trials) Regulations (MLX 287) and draft legislation available at http://www.mrc.ac.uk/prn/pdf-good_regulation_clinical_trials.pdf, (ultimo accesso Aprile 2005).
28. Martini N. Documento programmatico sulla sperimentazione clinica dei medicinali: guida alla adozione dei decreti attuativi. *Bollettino Informazione sui Farmaci (BIF)* 2004, Anno XI, 6-8.
29. Filibeck U, Tomino C, Addis A, Martini N. European Clinical Trials Directive: the italian position. *The Lancet* 2004; 363: 1651-2.

Allegato



COMITATO ETICO

1. AMBITI DI ATTIVITA' DEL CE

- 1.1** Specificare gli ambiti di attività del CE:
- Valutare ed approvare i protocolli di sperimentazione clinica
 - Formulare pareri su questioni generali oppure su casi specifici in materia bioetica
 - Proporre attività di formazione di operatori sanitari relativamente all'applicazione di principi e metodologie in materia bioetica
 - Diffondere le tematiche in materia bioetica presso i cittadini
 - Altro (*specificare*)

2. MODALITA' OPERATIVE

- 2.1 È disponibile un regolamento/statuto del vostro CE?**
 • SI • NO
 Se **SI**, si prega di inviarlo per posta unitamente al questionario compilato
- 2.2 Sono state definite le *Procedure Operative Standard (S.O.P)*?**
 • SI • NO
 Se **SI**, si prega di inviarlo per posta unitamente al questionario compilato
- 2.3 Le S.O.P. sono state modificate a seguito dell'entrata in vigore del D.L. 24/06/03 n. 211 (attuazione Direttiva 2001/20/UE)?**
 • SI • NO
 Se **SI**, pregasi specificare le modifiche (es.: cadenza riunioni, modalità di presentazione della domanda di parere sui protocolli di sperimentazione, ecc.):

- 2.4 Sono state attivate modalità di monitoraggio degli studi autorizzati?**
 • SI • NO
 Se **SI**, illustrare sinteticamente le modalità applicate (eventualmente allegando, se disponibili, moduli procedure):

- 2.5 Nel corso degli anni 2002 e 2003 il Vostro CE è stato promotore di corsi, attività di formazione, seminari?**
 • SI • NO
 Se **SI**, descrivere brevemente le tematiche trattate:

- 2.6 Il CE dispone di un sito web o di spazi dedicati sul sito aziendale?**
 • SI • NO
 Se **SI**, nel sito sono disponibili e scaricabili i materiali di lavoro del CE? • SI • NO

3. COMPOSIZIONE COMITATO ETICO (CE)

3.1 Indicare il numero totale di componenti e il numero distinto per tipologia:

N° totale membri / / / /	<i>Qualifica</i>	<i>Numero</i>
	Clinici (specificare l'area di competenza)	
	<input type="text"/>
	<input type="text"/>
	<input type="text"/>
	<input type="text"/>
	<input type="text"/>
	Biostatistico	<input type="text"/>
	Farmacista	<input type="text"/>
	Farmacologo	<input type="text"/>
	Direttore Sanitario	<input type="text"/>
	Esperto in materia giuridica	<input type="text"/>
	Medico legale	<input type="text"/>
	Medico di Medicina Generale	<input type="text"/>
	Bioeticista	<input type="text"/>
	Infermieri	<input type="text"/>
	Rappresentanti di associazioni di volontariato/pazienti	<input type="text"/>
	Altro (specificare)	<input type="text"/>
	<input type="text"/>

3.2 Personale specificamente dedicato alle attività di segreteria del CE:

N° totale membri / / / /

Farmacisti *

.....

Personale amministrativo (qualifica)

Altro (specificare)

.....

N° unità

N° ore settimanali

**indicare le ore settimanali per ogni persona impiegata*

4. PROPRIETA' E/O PUBBLICABILITA' DEI DATI

4.1 La presenza di vincoli alla pubblicazione dei risultati delle sperimentazioni (e.s. obbligo di ottenere autorizzazione dallo sponsor) viene ritenuto:

- elemento negativo ma che non influenza il giudizio di approvazione/non approvazione
- elemento negativo che può portare alla bocciature del protocollo
- non viene di norma considerato nella valutazione del protocollo
- altro (specificare).....

4.2 Esiste un regolamento aziendale o del CE specifico?

- SI
- NO

Se **SI**, riportarne integralmente il testo:

.....

4.3 Il Vostro CE ritiene opportuna una presa di posizione comune, a livello regionale, sugli studi che prevedono vincoli alla pubblicabilità dei dati?

- SI
- NO

Se **SI**, specificare quale contenuto dovrebbe avere tale posizione:

5. SCAMBIO DI INFORMAZIONI CON GLI ALTRI CE

5.1 Il Vostro CE sarebbe favorevole allo scambio dei pareri e commenti sui protocolli esaminati coordinato dalla Regione?

- SI
- NO

7. REGOLAMENTI AZIENDALI per la GESTIONE dei FONDI DERIVATI dalle SPERIMENTAZIONI

7.1 Esiste un regolamento aziendale che determina come devono essere suddivisi ed amministrati i fondi derivati dalle sperimentazioni?

- **SI**
- **NO**

Se **SI**, specificare:

.....
.....
.....

7.2 Il CE è coinvolto nella definizione delle modalità di gestione di questi fondi?

- **SI**
- **NO**

Se **SI**, specificare:

.....
.....
.....

8. GESTIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Ai membri del Comitato Etico viene chiesta una dichiarazione relativa a potenziali conflitti di interesse:

- **NO**
- **SI**, solo al momento della nomina senza poi successive verifiche
- **SI**, al momento della nomina e con poi verifiche successive (annuali o con diversa frequenza)
- Altre regole o modalità (specificare)

Nel caso abbiate risposto affermativamente alla domanda precedente, questa dichiarazione riguardava:

- Solo potenziali conflitti di interessi di natura economica
- Anche altri potenziali conflitti di interessi (professionali, ecc)

Avete altre regole/procedure relativamente alla dichiarazione e valutazione dei conflitti di interessi?

Se Si, specificare

.....
.....

Se avete un modulo specifico per la dichiarazione si prega di allegarlo

COMMENTI CONCLUSIVI AL QUESTIONARIO IN VISTA DELLA ELABORAZIONE DEI DATI

.....
.....
.....
.....

Grazie per la collaborazione!