

ISSN 1591-223X  
**DOSSIER**  
**183-2009**

# I Comitati etici locali in Emilia-Romagna



**Ricerca e innovazione**





Agenzia  
sanitaria  
e sociale  
regionale

Regione Emilia-Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

ISSN 1591-223X

**DOSSIER**  
**183-2009**

# I Comitati etici locali in Emilia-Romagna



**Ricerca e innovazione**

**La collana Dossier è curata dal Sistema comunicazione, documentazione, formazione dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna**

**responsabile** Marco Biocca

**redazione e impaginazione** Federica Sarti

**Stampa** Regione Emilia-Romagna, Bologna, dicembre 2009

**Copia del volume può essere richiesta a**

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna - Sistema CDF

viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail [fsarti@regione.emilia-romagna.it](mailto:fsarti@regione.emilia-romagna.it)

**oppure può essere scaricata dal sito Internet**

[http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss183.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss183.htm)

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

## Stesura del documento finale e supervisione generale a cura di

---

**Alessandro Liberati**

**Donato Papini**

dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Hanno partecipato ai lavori del coordinamento dei Comitati etici e alla stesura del presente documento

- Lucia Alberghini** Comitato etico dell'Azienda USL di Bologna  
**Elisa Casadio** Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna  
**Giacomo Chiabrando** Comitato etico dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna  
**Teresa Coppola** Comitato etico provinciale di Reggio Emilia  
**Enrico Damonti** Comitato etico provinciale di Piacenza  
**Giulia De Luca** Comitato etico provinciale di Parma  
**Massimiliano Luppi** Comitato etico dell'IRCCS Rizzoli, Bologna  
**Luisa Martelli** Servizio Politiche del farmaco - Regione Emilia-Romagna  
**Martina Minguzzi** Comitato etico Area vasta Romagna e IRST  
**Ilaria Panzini** Comitato etico Area vasta Romagna e IRST  
**Enzo Poli** Comitato etico provinciale di Piacenza  
**Stefania Proni** Comitato etico dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna  
**Luisa Savoldi** Comitato etico provinciale di Reggio Emilia  
**Saverio Santachiara** Comitato etico provinciale di Modena  
**Vittorio Silingardi** Comitato etico provinciale di Modena

Si ringraziano i componenti e le Segreterie di tutti i Comitati etici della Regione Emilia-Romagna per i commenti e suggerimenti che hanno permesso la revisione delle precedenti versioni e la preparazione di questo documento finale.

Si ringrazia il dott. Carlo Tomino, Direttore Sperimentazione clinica - AIFA per le osservazioni e i suggerimenti formulati su una precedente versione del documento.



La prima edizione del Programma Ricerca e innovazione dell'Emilia-Romagna (PRI E-R) è stata realizzata con il supporto di risorse proprie della Regione Emilia-Romagna e con il contributo dei seguenti sponsor che ne hanno condiviso le finalità



e inoltre Novartis Farma, Siemens, Takeda



# Indice

<b>Sommario</b>	<b>7</b>
<i>Abstract</i>	10
<b>Sezione I. <i>Background</i> e termini di riferimento</b>	<b>13</b>
I Comitati etici e le criticità nella ricerca clinico-epidemiologica	13
La nascita e l'evoluzione dei Comitati etici in Italia	14
I Comitati etici in Emilia-Romagna	16
La composizione e l'attività dei Comitati etici locali	17
Il sostegno alle politiche di ricerca e innovazione in Emilia-Romagna	23
Il Comitato etico regionale	25
<b>Sezione II. Approfondimenti sulle relazioni tra Comitati etici e Aziende sanitarie</b>	<b>27</b>
<b>1. Rapporti tra Comitati etici e Aziende di riferimento</b>	<b>29</b>
1.1. Considerazioni generali	29
1.2. I rapporti con la Direzione aziendale	30
1.3. L'indipendenza dei Comitati etici	32
1.4. La Segreteria del Comitato: ruolo e organizzazione	34
Scheda riassuntiva	39
<b>2. Aspetti organizzativi ed economici</b>	<b>41</b>
2.1. Considerazioni generali	41
2.2. Valutazione della sostenibilità economica degli studi	43
2.3. Valutazione della appropriatezza e compatibilità organizzativa degli studi	44
2.4. Utilizzo degli introiti delle sperimentazioni	47
2.5. Convenzione fra Azienda sanitaria e sponsor	48
Scheda riassuntiva	51

*(continua)*

<b>3. Il ruolo dei Comitati etici nella promozione e verifica dell'attività di ricerca</b>	<b>55</b>
3.1. Considerazioni generali	55
3.2. Gli studi <i>no profit</i>	59
3.3. Monitoraggio degli studi	62
3.4. Il supporto metodologico alla ricerca	65
Scheda riassuntiva	66
<b>Sezione III. Altre criticità nell'attività dei Comitati etici</b>	<b>69</b>
Problematiche organizzative generali introdotte con il Decreto ministeriale 21 dicembre 2007	69
Studi con dispositivi medici	71
Variabilità dei giudizi tra Comitati etici e formazione dei componenti	73
Integrità della ricerca e prevenzione dei conflitti di interesse	74
Consenso informato	76
<b>Appendici</b>	<b>77</b>
Appendice 1. Normativa di riferimento	79
Appendice 2. Nota sulla metodologia utilizzata	85
<b>Bibliografia essenziale</b>	<b>93</b>



# Sommario

## Premessa

Questo documento è nato con lo scopo di sistematizzare una riflessione sulle attuali criticità e le prospettive di sviluppo dei Comitati etici (CE) in Emilia-Romagna (RER) tenendo conto delle azioni e delle linee di indirizzo che la RER stessa ha intrapreso sul terreno del sostegno alle attività di ricerca e innovazione. Per una Regione che ha assunto (riconoscendolo esplicitamente nella propria Legge regionale n. 29/2004 sulla riorganizzazione del Servizio sanitario regionale) la funzione di ricerca quale parte integrante della propria attività, le problematiche relative alla qualità e rilevanza, trasparenza e integrità della ricerca hanno un'importanza centrale, così come importante è che la rete dei CE, pur nella salvaguardia della loro autonomia, sia funzionalmente integrata con le attività che le Aziende sanitarie di riferimento svolgono in questo settore.

Per la parte centrale, che è quella maggiormente analitica dell'attività dei CE e delle possibili proposte migliorative, il documento utilizza i risultati di un'indagine svolta a fine 2008 mirata a individuare le maggiori criticità concettuali e operative (in *Appendice 2* è riportata una breve descrizione della metodologia con la quale l'indagine è stata condotta).

Le riflessioni contenute in questo documento sono state sistematizzate e condivise allo scopo di facilitare il confronto, a livello locale, tra singoli Comitati etici e Aziende sanitarie di riferimento e per permettere un confronto a livello regionale tra realtà con caratteristiche e intensità di attività di ricerca diverse. Si tenga anche conto che, a partire da fine 2006, la Regione Emilia-Romagna ha scelto di istituire (con l'eccezione dell'area metropolitana di Bologna) CE di livello provinciale, comprendenti l'Università laddove presente, e di realizzare nell'Area vasta Romagna un unico CE che ha in carico l'attività di ricerca di 4 Aziende sanitarie e dell'Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST). Questo fa sì che in regione vi sia attualmente un CE ogni circa 482.000 abitanti rispetto a una media nazionale di 1/223.000 e un *range* compreso tra 1/900.000 dell'Umbria e uno ogni circa 130.000 della Basilicata e della Valle D'Aosta (AIFA, 2009).

## Organizzazione del documento

Il documento si apre con una prima sezione introduttiva di *background*, nella quale vengono riassunti i temi principali del dibattito sullo "stato di salute" della ricerca clinico-epidemiologica e sul ruolo dei Comitati etici. Vengono anche richiamate le principali azioni che la Regione Emilia-Romagna ha assunto sul piano del sostegno alle politiche di ricerca e innovazione e le evoluzioni più recenti relativamente allo stato e organizzazione dei CE a livello regionale e alla prospettiva di istituzione del Comitato etico regionale.

Segue una seconda sezione, a sua volta suddivisa operativamente in tre Capitoli che sono il frutto dell'elaborazione del gruppo di lavoro a partire dai risultati di una recente indagine conoscitiva condotta a fine 2008:

- nel primo Capitolo vengono prese in esame le criticità nei rapporti tra Comitati etici e Aziende sanitarie di riferimento;
- nel secondo le problematiche organizzative ed economiche nell'attività dei CE;
- nel terzo si parla del ruolo che i CE possono avere nel miglioramento della qualità della ricerca e del suo sostegno a livello locale.

Infine nella terza sezione sono affrontate alcune problematiche specifiche relative agli studi sui dispositivi medici, alla variabilità di criteri e giudizi tra CE, alle recenti criticità organizzative poste dalla nuova normativa, alla tematica generale della prevenzione e vigilanza sui conflitti di interesse e al tema del consenso informato.

Per facilitare la lettura di questi Capitoli si è adottato - nelle Sezioni II e III - uno schema di presentazione omogeneo nel quale, dopo una breve descrizione delle attività che i Comitati etici svolgono e delle principali criticità concettuali e operative, vengono identificate alcune proposte migliorative. Fanno parte di ognuna delle Sezioni specifiche anche tabelle riassuntive sintetiche. In Appendice 1 è elencata la principale normativa di riferimento relativa ad ogni Capitolo.

La prima questione affrontata nella Sezione II del documento riguarda le criticità nel rapporto tra Comitati etici e Aziende sanitarie. I risultati dell'indagine conoscitiva citata hanno evidenziato un differente livello di attuazione della collaborazione/interrelazione tra CE e Aziende sanitarie di riferimento, condizionata anche dal differente grado di implementazione e "radicamento" dell'infrastruttura aziendale per la ricerca e l'innovazione.

Emerge come necessaria la definizione di procedure esplicite atte a favorire la collaborazione tra CE e strutture aziendali (anche e soprattutto al fine di ottimizzare i tempi di approvazione delle richieste di autorizzazione degli studi). Altre azioni da intraprendere sono: a) garantire al CE la possibilità di utilizzare appieno le entrate derivanti dagli introiti per l'esame dei protocolli per coprire le spese legate al proprio funzionamento e di pronunciarsi sulle modalità di utilizzo dell'eventuale residuo di tali risorse; b) stabilire in modo esplicito i mandati aziendali ai Comitati etici (e alle Segreterie) evitando di attribuire ai CE stessi funzioni improprie; c) definire in modo chiaro le funzioni che spettano all'Infrastruttura ricerca e innovazione per quanto attiene al supporto metodologico alla ricerca, alle attività di *fund raising*, alla rendicontazione economico-contabile dei progetti a vario titolo finanziati, alla presentazione delle domande di partecipazione ai bandi nazionali ed europei, alla gestione degli *output* della ricerca (brevetti, ecc.) e quelle per le quali è necessaria una esplicita collaborazione tra Comitato etico e Azienda sanitaria (es. istruttoria economica dei progetti di ricerca in ordine ai costi indotti dagli stessi).

Per quanto riguarda le problematiche legate agli aspetti organizzativi ed economici, le principali azioni da intraprendere riguardano la necessità di stabilire esplicite linee di

indirizzo relativamente: a) ai criteri che devono guidare la gestione e l'utilizzo dei fondi che provengono dalle sperimentazioni, anche nella prospettiva di definizione del fondo aziendale di supporto alla ricerca indipendente previsto dalla normativa vigente; b) alle modalità di definizione del contratto tra Azienda sanitaria e promotore.

Le problematiche relative all'attuazione della normativa di sostegno alla ricerca *no profit* e al supporto metodologico alla ricerca sono invece discusse nel terzo Capitolo della Sezione. Viene anzitutto ribadita la necessità di evitare di porre il Comitato etico in una posizione impropria di intervento diretto nel supporto metodologico in fase di costruzione di progetti di ricerca. Il compito di supporto metodologico alla ricerca spetta all'infrastruttura aziendale Ricerca e innovazione (di Azienda o di Area vasta a seconda delle specifiche situazioni) e il CE può solamente collaborare con essa confrontandosi rispetto alle proprie regole e modalità di giudizio. Un'azione di chiarimento rispetto ai rapporti tra CE e Infrastruttura ricerca e innovazione relativamente a questo punto appare urgente.

Una particolare preoccupazione è emersa relativamente ai potenziali abusi dello strumento dello studio *no profit*. Viene ritenuta utile in questo contesto un'indagine retrospettiva a livello regionale per approfondire se e quanto gli studi presentati come *no profit* siano veramente tali, unitamente a un'azione di chiarimento e definizione maggiormente esplicita di come si potrebbe davvero incentivare questo tipo di ricerca. Collegato a questo tema è emerso quello della qualità degli studi e di come, soprattutto per quelli *no profit*, vi debba essere uno sforzo migliorativo sostenuto dalle Aziende ed eventualmente dal livello regionale senza che questo ricada, impropriamente, sulle spalle dei Comitati etici.

Il documento si chiude con la terza sezione che contiene alcune brevi riflessioni su cinque problematiche generali relative all'attività dei CE:

- problematiche organizzative introdotte con il Decreto ministeriale 21/12/2007;
- studi con dispositivi medici;
- variabilità dei giudizi valutativi tra Comitati etici e formazione dei componenti;
- integrità della ricerca e prevenzione dei conflitti di interesse;
- consenso informato.

Rimane aperto il problema della numerosità ottimale e della variabilità nella valutazione dei protocolli, problema quest'ultimo particolarmente rilevante per quanto riguarda i protocolli degli studi multicentrici. Sarebbe opportuna a questo riguardo un'iniziativa coordinata tra AIFA e Regioni al fine di trovare soluzioni capaci di coniugare qualità e rigore della loro valutazione con la necessaria efficienza che deve avere un processo che rischia altrimenti di comportare un'eccessiva lunghezza nell'attivazione degli studi. Analogamente appare necessario prestare attenzione ad alcune problematiche critiche poste dagli studi di "non inferiorità", dagli studi che utilizzano il placebo così come degli studi nei quali appare particolarmente complesso l'uso della randomizzazione, che si gioverebbero di linee di indirizzo e di interventi di formazione da intraprendere già dal livello regionale.

## **Executive summary**

### **Local Ethics Committees in Emilia-Romagna**

#### **Introduction**

*This document has been prepared to inform the discussion of the most urgent critical issues in the functioning of Local Ethics Committees (EC) in Emilia-Romagna Region (RER).*

*For a Region, such as RER, that has explicitly stated (see its Regional Law no. 29/2004 on the reorganization of the Regional Health Service) that research is part of its core mission, issues of governance, promotion, as well as surveillance on transparency and integrity of research play a central role. At the same time, while preserving ECs' autonomy, it is a Region's responsibility to make sure that ECs' activities are in keeping with their reference Local Health Trusts and have the necessary infrastructure to work in an effective and efficient way.*

*This report uses information collected through a survey conducted in late 2008 within the Ethics Committees in Emilia-Romagna aimed at identifying the most relevant conceptual and operational issues (in Appendix 2 there is a brief description of the methodology by which the research was conducted) and at the identification of the most urgent improvements to be undertaken, in light of the recent comprehensive policy document on research (Regional decree n. 1066/2009 "Research as institutional activity of the Emilia-Romagna Regional Health Service").*

*The information and considerations reported in this document can be used for discussion at the local level between individual Ethics Committees and Local Health Trusts and to allow a comparison between local contexts with different characteristics and variable degrees of involvement in research activities.*

*In Emilia-Romagna there are now 9 Local Ethics Committees (for a population of 4.3 million inhabitants). Most ECs have a provincial catchment area with the exception of Bologna where 2 different Committees serve, respectively, the large metropolitan Health Units and the S. Orsola Teaching Hospital, and the Romagna Area where 1 EC serves 4 Local Health Trusts and the "Istituto Romagnolo per lo studio dei Tumori" (IRST).*

#### **Organization of the document**

*The document is organised in three sections.*

*In the first, the general themes of the role and functions of Ethics Committees are briefly summarized. A summary of the main policy decisions taken by the Emilia-Romagna Region in the last few years is also presented.*

*The Second Section is organised in three Chapters that report the main findings of a regional survey carried out within ECs in late 2008:*

- *critical issues in the relationship between the ECs and reference Local Health Trusts;*
- *organizational and economic problems in the activities of ECs;*
- *role of ECs in improving the quality of research and its support at a local level.*

*This Third Section also addresses some specific issues related to studies on medical devices, the variability of criteria and judgments among ECs, the recent organizational issues posed by new legislation, the general theme of surveillance and prevention of conflicts of interest and the issues related to informed consent.*

*To facilitate reading these Chapters a structured reporting format has been adopted in Sections II and III: after a brief description of ECs' activities and key conceptual and operational issues, proposals for improvement are presented. Specific summary tables are part of each section. In Appendix 1 the main reference legislation relating to each Chapter is listed.*

*The first issue addressed in Section II concerns the relationship(s) between ECs and Local Health Trusts. The results of the survey showed a different level of implementation of these relationships between CEAs and reference local health organisations, which, in turn, is affected by different levels of development of the local infrastructure implemented to support research activities.*

*Specific actions to be undertaken are: a) to make sure that ECs have decisional autonomy on how to use the revenues deriving from the evaluation of protocols and to decide on the modalities of use of any savings of such resources; b) to define precisely what Local Health Trusts expect from their referent ECs, avoiding to assign them inappropriate roles; c) to define what Local ECs' roles should, and should not, do with respect to methodological support to the investigators (especially those willing to embark in non profit research), to fund raising activities, to economic evaluation of projects funded in various ways, to support the participation in national and European calls, and finally in the the management of research outputs (patents, etc.).*

*Regarding issues related to organizational and economic aspects, the main findings that emerged from the survey and that would call for explicit guidelines are: a) criteria that should guide the management of funds coming from the trials and their use; b) details of the contract between the healthcare trust and the sponsors.*

*In the third part of Section II the issues surrounding the implementation of legislation to support non profit research and the methodological support for research are discussed. The document strongly states that local ECs should not provide methodological support directly to investigators whose proposal would then be submitted to the same Committee.*

*The document also highlights that there is legitimate reason for concerns given the growing number of the studies labelled "non profit". It is considered useful in this context to investigate retrospectively at regional level to detail whether and how the studies*

*presented as non profit are actually such, along with an action for clarification and more explicit definition of how one could really stimulate such research.*

*The Third Section of the document contains some brief remarks on five general issues relating to CEs' activity:*

- *organizational problems introduced by Ministerial Decree 21/12/2007;*
- *studies with medical devices;*
- *the variability in the evaluative judgments between the EC and training components;*
- *research integrity and prevention of conflicts of interest;*
- *informed consent.*

*What is the optimal number of ECs remains an open issue and it is of particular relevance for multicentre studies. It would seem appropriate to develop shared policies among the Italian Drug Agency (AIFA) and the Regions in order to combine the thoroughness and quality of the evaluation with the efficiency needed to avoid unnecessary delays in the assessment process. It is also urgent to develop guidances around some critical scientific and ethical issues such as "non inferiority" trials, trials using placebo as well as studies where the use of randomised designs are particularly complex.*

# Sezione I.

## ***Background***

### **e termini di riferimento**

#### **I Comitati etici e le criticità nella ricerca clinico-epidemiologica**

I Comitati etici (CE) - Institutional Review Boards (IRB) negli Stati Uniti - sono una componente importante del "sistema ricerca". Molto è stato scritto in questi ultimi anni a livello sia italiano sia internazionale relativamente al ruolo e alle funzioni dei CE come organismi deputati alla protezione e tutela dei diritti dei pazienti e dei cittadini nella ricerca (Liberati, 2005; Marsico, 2007; Edwards *et al.*, 2004; Emanuel, 2008).

Se sui principi generali esiste un generale accordo, assai più controverso è il come si debba e possa operativamente definire il modo più efficace ed efficiente affinché i CE possano contribuire al raggiungimento di questo obiettivo (Angell, 2008; Garattini *et al.*, 2003).

Sin dalla loro istituzione i Comitati etici sono stati infatti concepiti per tutelare i pazienti garantendo la partecipazione informata alla ricerca e valutando la qualità metodologica e la rilevanza della ricerca clinica ed epidemiologica. Preoccupa, tuttavia, la mancanza di prove empiriche che dimostrino che i CE siano stati davvero efficaci ed è stato recentemente rilevato come non vi siano prove affidabili neppure del fatto che essi siano stati capaci di garantire un consenso realmente informato da parte di coloro che partecipano a una ricerca. (Liberati, 2005; Marsico, 2007).

Molti, peraltro, ritengono che il compito dei CE debba essere limitato ai problemi di salvaguardia del consenso etico/informato relativamente ai protocolli di ricerca, e non essere più ampio comprendendo la valutazione degli aspetti scientifici e clinici fondamentali dei progetti di ricerca. Secondo altri, invece, ai Comitati etici spetterebbe un ambito di intervento più vasto che va dalla valutazione degli aspetti essenziali della ricerca (obiettivi, assenza di ridondanza, rilevanza clinica e probabilità di realizzare gli scopi prefissati) alla protezione - dall'invadenza dei promotori commerciali - dei diritti di pubblicazione e diffusione dei risultati da parte dei ricercatori.

Il mondo della ricerca clinica sta peraltro vivendo una profonda crisi di credibilità soprattutto per quanto riguarda la capacità di tutela degli interessi sia collettivi sia individuali dei pazienti. In particolare, il tema dello sbilanciamento delle priorità di ricerca, della grande prevalenza della ricerca sponsorizzata dalle industrie farmaceutiche e biomedicali rispetto a quella *no profit* e le scarse possibilità che l'agenda di ricerca venga influenzata dai punti di vista e dalle priorità indicate dai pazienti, dai clinici e dalle esigenze operative dei servizi sanitari è da tempo al centro dell'attenzione nei dibattiti sulle politiche della ricerca (Angell, 2001; Garattini *et al.*, 2003). La parte più illuminata

della comunità scientifica ha dato segno di essere consapevole dei pericoli che questa crisi di credibilità comporta, tanto che sulle maggiori riviste scientifiche sono comparsi (soprattutto negli ultimi 5 anni) appelli e prese di posizione miranti a risvegliare le coscienze dei ricercatori e dei responsabili del finanziamento alla ricerca non commerciale (Angell, 2008; Davidoff *et al.*, 2001).

Fra le diverse cause discusse in questi appelli quelle più comunemente identificate sono:

- la mancanza di autonomia dei ricercatori clinici nei confronti di chi finanzia la ricerca;
- la scarsa trasparenza nella definizione delle priorità;
- la preoccupante prevalenza degli interessi commerciali nel finanziamento della ricerca;
- la grande scarsità di fondi per la ricerca promossa dal sistema sanitario e dai singoli ricercatori;
- la limitata consapevolezza che la ricerca clinica ed epidemiologica deve diventare parte integrante dei doveri degli operatori sanitari quali rappresentanti dei pazienti e che la sua finalità principale deve essere quella di contribuire a ridurre le incertezze sui benefici e rischi degli interventi sanitari.

Accanto a queste problematiche esiste una questione più generale che sta emergendo in conseguenza della crescente attenzione data alla ricerca per il trasferimento delle conoscenze (*implementation research*) che trova la sua maggiore giustificazione nella necessità di coniugare il binomio "ricerca-innovazione" come condizione necessaria per massimizzare i benefici derivabili dalla ricerca scientifica. L'emergere di questa ricerca pone problemi nuovi sul piano metodologico ed etico in quanto si tratta di una ricerca fortemente integrata nell'attività clinico-assistenziale e che fa spesso uso di dati correnti per definire il profilo beneficio/rischio degli interventi sanitari. In queste situazioni, la definizione di ciò che è sperimentale rispetto a ciò che fa parte della normale prassi assistenziale non è così ovvia e richiede una capacità nuova da parte dei Comitati etici al di là delle tradizionali classificazioni tipiche della ricerca sperimentale nel campo dei farmaci.

Il presente documento prende spunto da un'indagine condotta nel corso del 2008 all'interno dei CE operanti in Emilia-Romagna mirata a individuare le maggiori criticità concettuali e operative e si propone di offrire un quadro propositivo delle azioni che devono essere intraprese, anche e soprattutto alla luce delle politiche di promozione e sostegno alla ricerca che la Regione ha avviato a partire dal 2004.

## **La nascita e l'evoluzione dei Comitati etici in Italia**

I Comitati etici, istituiti dapprima spontaneamente in alcuni ospedali e strutture sanitarie (soprattutto di ricerca), hanno trovato un inquadramento normativo in Italia con il Decreto ministeriale del 18 marzo 1998 ("Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici", *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28/5/1998, poi sostituito dal Decreto ministeriale del 12 maggio 2006).



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. Attualmente solo gli studi di fase I e gli studi con terapie geniche/cellulari richiedono l'autorizzazione da parte del Ministero, mentre tutti gli altri studi sono valutati dai Comitati etici del territorio. Secondo l'ottavo Rapporto nazionale sulla sperimentazione clinica (AIFA, 2009), alla fine del 2008 i Comitati etici attivi sul territorio nazionale erano 269, con una distribuzione rispetto alla popolazione residente molto variabile e compresa tra 1 CE per quasi 900.000 abitanti (Umbria) e 1 per meno di 150.000 (Valle D'Aosta e Basilicata)

**Tabella 1.** Numero di Comitati etici locali per regione (fonte AIFA, 2009)

<b>Regione</b>	<b>n. CE</b>
Abruzzo	6
Basilicata	4
Calabria	10
Campania	25
Emilia-Romagna	9
Friuli-Venezia Giulia	8
Lazio	34
Liguria	10
Lombardia	60
Marche	10
Molise	2
Piemonte	7
Puglia	13
Sardegna	10
Sicilia	32
Toscana	13
Trentino-Alto Adige	3
Umbria	1
Valle d'Aosta	1
Veneto	11
<i>Totale</i>	<i>269</i>

NB I dati più aggiornati sul numero di CE sono disponibili *online* nel sito dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali (<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/>).

Nel corso del 2006, a seguito del Decreto ministeriale del 12 maggio 2006, è stata realizzata un'importante azione di riorganizzazione dei Comitati etici mirata a ridefinirne con maggiore precisione compiti e finalità (anche alla luce della Direttiva europea sulle sperimentazioni cliniche controllate), definendo contestualmente i requisiti minimi di composizione e di relazione con le Istituzioni (Aziende sanitarie e Istituti di ricerca) di riferimento.

Il processo di armonizzazione dell'attività dei CE è proceduto con la pubblicazione nei primi mesi del 2008 del Decreto ministeriale concernente i modelli e le documentazioni necessari per inoltrare la "richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato etico" (Decreto ministeriale 21 dicembre 2007, SO n. 51 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 53 del 3 marzo 2008).

Molte sono le aspettative che la creazione di questa rete diffusa di Comitati ha creato anche se è bene essere consapevoli che i CE soffrono spesso di un "isolamento bidirezionale" nei confronti dei ricercatori e delle Aziende sanitarie alle quali fanno riferimento. Nei confronti dei primi, verso i quali dovrebbero svolgere una funzione di servizio e di verifica, i Comitati non riescono spesso a esercitare una reale funzione di stimolo e dibattito e finiscono così per essere considerati solo nella loro funzione di controllo. Rispetto alle Aziende sanitarie, che delegano ai CE la funzione di autorizzazione allo svolgimento e monitoraggio della ricerca sperimentale soprattutto in campo farmacologico, i Comitati sono generalmente poco o nulla chiamati a esprimere il proprio parere/valutazione rispetto al rispetto dei principi di eticità e trasparenza nelle scelte aziendali di carattere generale quali ad esempio le politiche di governo clinico, miglioramento della qualità dell'assistenza e formazione continua.

## **I Comitati etici in Emilia-Romagna**

A metà 2004 è stata realizzata una prima indagine conoscitiva mirata a fotografare il livello di organizzazione e di attività dei 17 Comitati esistenti in regione (Bonacini *et al.*, 2005).

Al di là del dettaglio specifico dei risultati (per i quali si rimanda all'articolo originale), è emersa una notevole variabilità nella tipologia prevalente di attività dei CE con una forte, se non esclusiva, concentrazione nell'attività di analisi e valutazione dei protocolli delle sperimentazioni cliniche soprattutto per quelli che insistono su Aziende ospedaliero-universitarie. Meno intensa è risultata l'attività per quanto riguarda il monitoraggio degli studi e le azioni di formazione e informazione ai professionisti e al pubblico relativamente alle questioni di natura bioetica. 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 e il comportamento da tenere nel caso la pubblicazione dei risultati dovesse essere soggetta alla preventiva autorizzazione da parte del promotore.

Nel corso del 2006 la Regione Emilia-Romagna, nel contesto della richiesta revisione della composizione e attività dei Comitati etici cui si è sopra accennato, ha orientato le Aziende sanitarie verso una razionalizzazione del numero dei Comitati portando alla creazione di CE provinciali che comprendessero anche l'Università, dove presente. Al termine di questa fase di riorganizzazione risultano attivi 9 Comitati etici di cui 5 provinciali (Piacenza, Parma, Reggio Emilia, Modena, Ferrara), 1 di Area vasta e IRST (che ha accorpato quelli precedentemente esistenti in Romagna, ovvero Rimini, Cesena, Forlì e Ravenna), 2 a Bologna (Azienda ospedaliero-universitaria Sant'Orsola Malpighi e Azienda USL) e 1 presso l'IRCCS Rizzoli. In Emilia-Romagna il rapporto CE/popolazione residente è attualmente 1/482.000 abitanti collocando la Regione al 3° posto dopo Umbria (che ha un solo CE per tutta la regione) e Piemonte, rispetto a una media nazionale di 1/223.000 (AIFA, 2009).

## **La composizione e l'attività dei Comitati etici locali**

Nei primi mesi del 2009 è stata condotta una indagine conoscitiva sulla composizione e l'attività dei Comitati etici locali i cui risultati sono riportati nelle Tabelle 2, 3, 4 e 5 e in Figura 1 nelle pagine successive.

Per quanto riguarda la composizione, tutti i CE rispondono ai requisiti minimi previsti dalla normativa; tuttavia esiste una discreta variabilità per quanto riguarda la numerosità complessiva dei membri e le professionalità dei membri aggiuntivi. La numerosità complessiva varia da 14 (CE provinciale di Piacenza) a 26 (CE provinciale di Modena); dai dati sembra emergere che tale numerosità sia più correlata alla specifica organizzazione delle strutture per cui il Comitato è competente che non al volume di attività. Per un commento alla composizione delle Segreterie si rimanda al Paragrafo 1.4 nella Sezione II.

Per quanto riguarda l'attività, i CE con il maggior numero di protocolli analizzati sono quelli che valutano le ricerche delle Aziende ospedaliero-universitarie. In particolare il Comitato dell'Azienda Sant'Orsola Malpighi di Bologna - con 287 protocolli valutati nel 2008 - risulta il più attivo in assoluto.

Nelle Figure 2.a e 2.b vengono presentate le proporzioni di studi *profit* e *no profit* sia sul totale dei protocolli valutati che sulle sperimentazioni cliniche con farmaci, precisando che per le sperimentazioni con farmaci *no profit* esiste una specifica normativa (Decreto ministeriale 17 dicembre 2004). Considerando le sole sperimentazioni con farmaci, la media regionale di studi *no profit* nel 2008 è stata del 42%, mentre considerando tutti i protocolli tale percentuale sale al 53%. Come si evince dai grafici è presente un'ampia variabilità da Comitato a Comitato. Si rimanda al Paragrafo 3.2 nella Sezione II per approfondimenti.

**Tabella 2.** Composizione dei Comitati etici della Regione Emilia-Romagna

	<b>Provincia di Modena</b>	<b>Provincia di Parma</b>	<b>Provincia di Piacenza</b>	<b>Provincia di Reggio Emilia</b>	<b>AOU di Bologna</b>	<b>AUSL di Bologna</b>	<b>IRCCS Rizzoli</b>	<b>Provincia di Ferrara</b>	<b>Area vasta Romagna e IRST</b>
Clinici	7	9	3	6	4	12	5	5	9
Biostatistico	1	1	1	2	1	1	1	1	1
Farmacista	1	1	1	3	1	1	1	1	2
Farmacologo	1	2	1	1	1	1	1	1	1
Direttore sanitario (o delegato)	2	2	1	2	2	1	1	2	1
Esperto in materia giuridica e assicurativa	1	0	1	1	1	1	0	0	2
Medico legale	3	1	0	0	1	1	1	2	0
Medico di medicina generale	2	1	0	1	2	1	1	2	3
Bioeticista	1	1	1	1	0	1	1	1	1
Infermieri	1	1	1	1	1	1	1	1	3
Rappresentanti di associazioni volontariato/pazienti	1	1	2	1	1	3	1	1	1
Altro*	5	3	2	0	1	1	6	0	0
<i>Totale membri</i>	<i>26</i>	<i>23</i>	<i>14</i>	<i>19</i>	<i>16</i>	<i>25</i>	<i>20</i>	<i>17</i>	<i>24</i>

\* In questa categoria sono incluse figure professionali quali biologi, genetisti, sociologi, teologi, filosofi, pediatri di libera scelta.

**Tabella 3.** Composizione delle Segreterie dei Comitati etici

	<b>Personale sanitario farmacista (ore settimanali)</b>	<b>Personale amministrativo (ore settimanali)</b>	<b>Altro personale</b>	<b>Note</b>
Provincia di Modena	48	72	no	
Provincia di Parma	40	36	no	
Provincia di Piacenza	10	36	no	Il personale amministrativo si occupa anche della redazione delle delibere autorizzative, della redazione dei contratti, della rendicontazione economica
Provincia di Reggio Emilia	18	74	sì	Collabora alla Segreteria un biostatistico con 9 accessi/mese
AOU Bologna	80	118	no	
ASL Bologna	36	15	no	
IRCCS Rizzoli	48	12	no	
Provincia di Ferrara	20	20	sì	Collaborano alla Segreteria anche un borsista laureato in giurisprudenza e tre medici specializzandi in medicina legale
Area vasta Romagna e IRST	65	70	no	

**Tabella 4.** Attività dei 9 Comitati etici locali in termini di valutazione di protocolli di ricerca (dati riferiti all'anno 2008)

<b>CE provinciale di Modena</b>		<b>CE provinciale di Parma</b>		<b>CE provinciale di Piacenza</b>	
Sperim. farmaci profit	71	Sperim. farmaci profit	55	Sperim. farmaci profit	10
Sperim. farmaci no profit	48	Sperim. farmaci no profit	39	Sperim. farmaci no profit	18
Sperim. DM	15	Sperim. DM	16	Sperim. DM	0
Sperim. senza farmaci o DM	4	Sperim. senza farmaci o DM	14	Sperim. senza farmaci o DM	18
<b>Sperim. totale</b>	<b>138</b>	<b>Sperim. totale</b>	<b>124</b>	<b>Sperim. totale</b>	<b>46</b>
Osserv. con farmaci	16	Osserv. con farmaci	13	Osserv. con farmaci	7
Osserv. con DM	4	Osserv. con DM	0	Osserv. con DM	1
Osservaz. senza farmaci o DM	43	Osservaz. senza farmaci o DM	23	Osservaz. senza farmaci o DM	10
<b>Osservazionali totale</b>	<b>63</b>	<b>Osservazionali totale</b>	<b>36</b>	<b>Osservazionali totale</b>	<b>18</b>
<b>Studi di genetica</b>	<b>4</b>	<b>Studi di genetica</b>	<b>21</b>	<b>Studi di genetica</b>	<b>0</b>
<b>Totale generale</b>	<b>205</b>	<b>Totale generale</b>	<b>181</b>	<b>Totale generale</b>	<b>64</b>
di cui profit	99	di cui profit	71	di cui profit	37
di cui no profit	106	di cui no profit	110	di cui no profit	27
<b>Uso compassionevole</b>	<b>8</b>	<b>Uso compassionevole</b>	<b>19</b>	<b>Uso compassionevole</b>	<b>1</b>

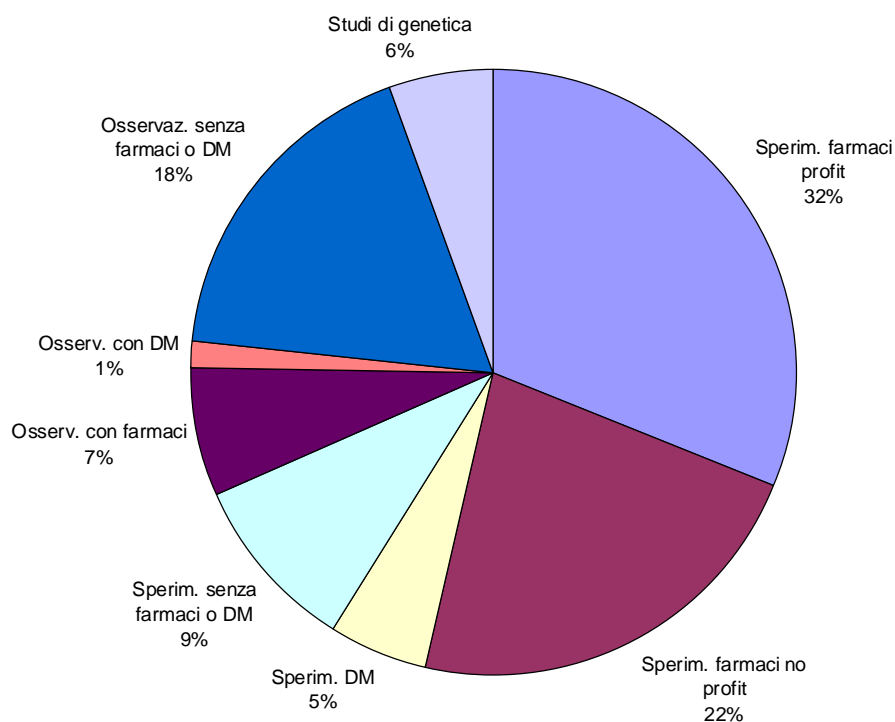
<b>CE provinciale di Reggio Emilia</b>		<b>CE Bologna AOU</b>		<b>CE Bologna AUSL</b>	
Sperim. farmaci profit	33	Sperim. farmaci profit	92	Sperim. farmaci profit	21
Sperim. farmaci no profit	41	Sperim. farmaci no profit	50	Sperim. farmaci no profit	9
Sperim. DM	4	Sperim. DM	14	Sperim. DM	2
Sperim. senza farmaci o DM	10	Sperim. senza farmaci o DM	37	Sperim. senza farmaci o DM	3
<b>Sperim. totale</b>	<b>88</b>	<b>Sperim. totale</b>	<b>193</b>	<b>Sperim. totale</b>	<b>35</b>
Osserv. con farmaci	5	Osserv. con farmaci	25	Osserv. con farmaci	12
Osserv. con DM	1	Osserv. con DM	3	Osserv. con DM	2
Osservaz. senza farmaci o DM	17	Osservaz. senza farmaci o DM	46	Osservaz. senza farmaci o DM	35
<b>Osservazionali totale</b>	<b>23</b>	<b>Osservazionali totale</b>	<b>74</b>	<b>Osservazionali totale</b>	<b>49</b>
<b>Studi di genetica</b>	<b>4</b>	<b>Studi di genetica</b>	<b>20</b>	<b>Studi di genetica</b>	<b>1</b>
<b>Totale generale</b>	<b>115</b>	<b>Totale generale</b>	<b>287</b>	<b>Totale generale</b>	<b>85</b>
di cui profit	41	di cui profit	131	di cui profit	31
di cui no profit	74	di cui no profit	156	di cui no profit	54
<b>Uso compassionevole</b>	<b>35</b>	<b>Uso compassionevole</b>	<b>16</b>	<b>Uso compassionevole</b>	<b>10</b>

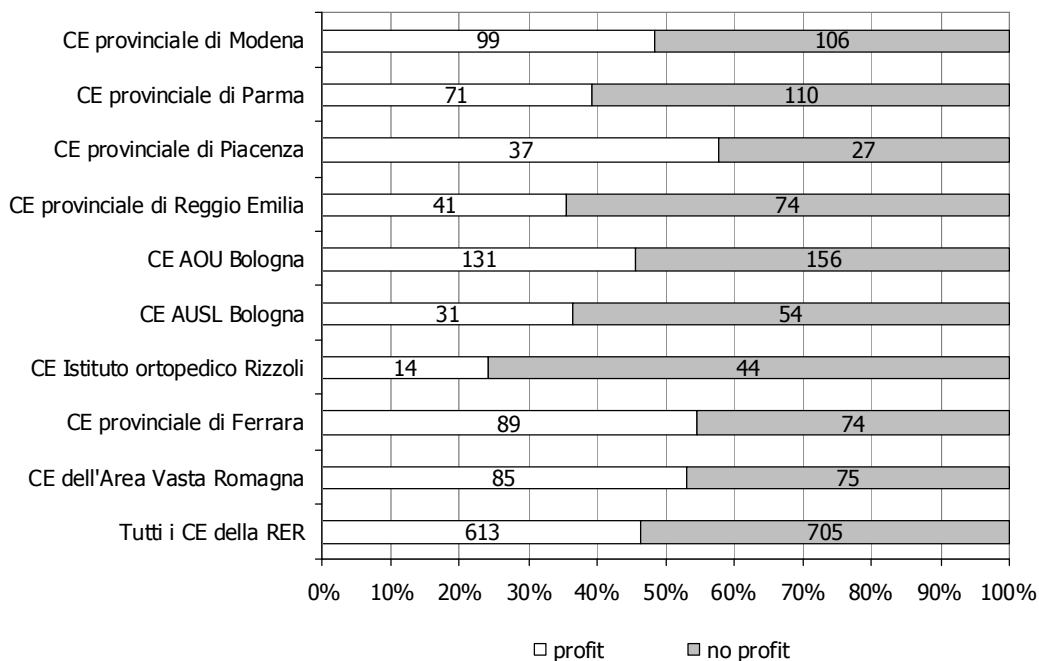
<b>CE Istituto Ortopedico Rizzoli</b>		<b>CE provinciale di Ferrara</b>		<b>CE di AVR e IRST</b>	
Sperim. farmaci profit	10	Sperim. farmaci profit	51	Sperim. farmaci profit	67
Sperim. farmaci no profit	4	Sperim. farmaci no profit	58	Sperim. farmaci no profit	28
Sperim. DM	7	Sperim. DM	7	Sperim. DM	6
Sperim. senza farmaci o DM	24	Sperim. senza farmaci o DM	9	Sperim. senza farmaci o DM	4
<b>Sperim. totale</b>	<b>45</b>	<b>Sperim. totale</b>	<b>125</b>	<b>Sperim. totale</b>	<b>105</b>
Osserv. con farmaci	1	Osserv. con farmaci	0	Osserv. con farmaci	13
Osserv. con DM	1	Osserv. con DM	0	Osserv. con DM	7
Osservaz. senza farmaci o DM	1	Osservaz. senza farmaci o DM	28	Osservaz. senza farmaci o DM	32
<b>Osservazionali totale</b>	<b>3</b>	<b>Osservazionali totale</b>	<b>28</b>	<b>Osservazionali totale</b>	<b>52</b>
<b>Studi di genetica</b>	<b>10</b>	<b>Studi di genetica</b>	<b>10</b>	<b>Studi di genetica</b>	<b>3</b>
<b>Totale generale</b>	<b>58</b>	<b>Totale generale</b>	<b>163</b>	<b>Totale generale</b>	<b>160</b>
di cui profit	14	di cui profit	89	di cui profit	85
di cui no profit	44	di cui no profit	74	di cui no profit	75
<b>Uso compassionevole</b>	<b>1</b>	<b>Uso compassionevole</b>	<b>3</b>	<b>Uso compassionevole</b>	<b>57</b>

**Tabella 5.** Attività complessiva dei 9 Comitati etici locali dell'Emilia-Romagna in termini di valutazione di protocolli di ricerca (dati riferiti all'anno 2008)

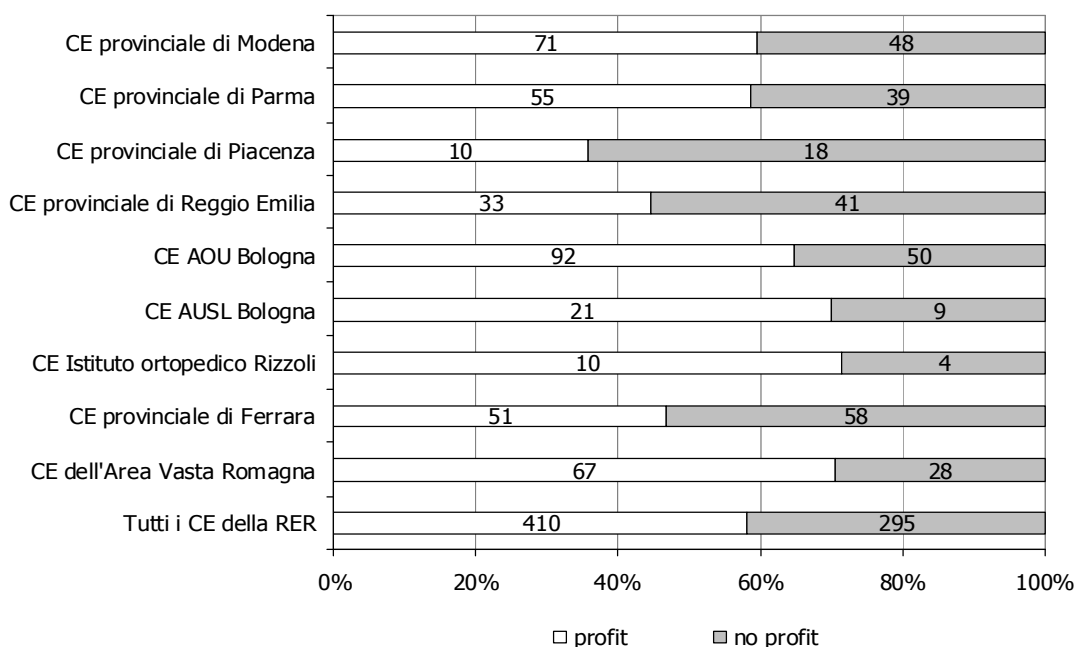
Sperimentazioni con farmaci profit	410
Sperimentazioni con farmaci no profit	295
Sperimentazioni DM	71
Sperimentazioni senza farmaci o DM	123
<i>Sperimentazioni totale</i>	<i>899</i>
Osservazionali con farmaci	92
Osservazionali con DM	19
Osservazionali senza farmaci o DM	235
<i>Osservazionali totale</i>	<i>346</i>
Studi di genetica	73
<i>Totale generale</i>	<i>1.318</i>
<i>di cui profit</i>	<i>598</i>
<i>di cui no profit</i>	<i>720</i>
Uso compassionevole	150

**Figura 1.** Attività complessiva dei 9 Comitati etici locali dell'Emilia-Romagna (rappresentazione grafica dei dati di Tabella 5)

**Figura 2.a.** Suddivisione in studi *profit* e *no profit* sul totale dei protocolli valutati dai CE, anno 2008 (sulle barre sono indicati i dati in valore assoluto)



**Figura 2.b.** Suddivisione in studi *profit* e *no profit* sulle sperimentazioni con farmaci, anno 2008 (sulle barre sono indicati i dati in valore assoluto)





## **Il sostegno alle politiche di ricerca e innovazione in Emilia-Romagna**

Il Servizio sanitario regionale (SSR) dell'Emilia-Romagna ha acquisito la consapevolezza della rilevanza dell'attività di ricerca come elemento essenziale al proprio sviluppo strategico, individuandola, con la Legge regionale n. 29 del 2004, tra le funzioni istituzionali fondamentali proprie di tutte le Aziende sanitarie, al pari della funzione assistenziale e della formazione con le quali deve integrarsi.

A partire da questa premessa sono state avviate specifiche iniziative con la finalità di incrementare la capacità di condurre attività di ricerca da parte del SSR e di creare, a partire dai contesti aziendali, le condizioni culturali e operative atte a consentirne la effettiva piena integrazione.

In particolare, si ricordano le seguenti decisioni assunte e iniziative intraprese:

- l'avvio della costituzione di un'infrastruttura di sostegno alla ricerca e ai processi di innovazione tecnologica e clinico-organizzativa in tutte le Aziende sanitarie con la Direttiva alle Aziende sanitarie per l'adozione dell'Atto aziendale (DGR n. 86/2006), al fine di aumentare la capacità di "assorbimento" delle nuove tecnologie anche mediante un'organizzazione specifica a sostegno del ruolo dei Collegi di Direzione;
- la realizzazione, nell'ambito del Programma Ricerca e innovazione dell'Emilia-Romagna (PRI E-R) di progetti di ricerca-intervento su temi inerenti l'innovazione tecnologica e clinico-organizzativa (in aree quali l'oncologia, quella cardiovascolare, le tecnologie diagnostiche ad alto costo, per citarne alcune) caratterizzate da una particolare criticità del processo di trasferimento delle conoscenze scientifiche disponibili alla pratica dei servizi sanitari;
- la sperimentazione - sempre nell'ambito del programma PRI E-R attraverso l'attivazione del Fondo per l'innovazione - di nuove modalità di rapporto con l'industria farmaceutica e biomedicale, per arrivare a nuove forme di collaborazione anche finanziaria sulle aree strategiche di sviluppo conoscitivo rilevanti per il SSR;
- l'attivazione - all'interno del nuovo quadro di relazioni con le Università della regione definito dal Protocollo di intesa Regione-Università del 14 febbraio 2005 - del Programma di ricerca Regione-Università 2007-2009 che ha direttamente finanziato programmi di ricerca biomedica (nel campo dell'oncologia, neuroscienze, diagnostica avanzata, medicina dei trapianti e medicina rigenerativa), progetti di ricerca sanitaria (relativamente all'acquisizione di informazioni utili al governo clinico e all'innovazione clinico-organizzativa) e di "Formazione alla ricerca e sviluppo di *research network*".

Partendo da questi presupposti, il Piano sociale e sanitario 2008-2010, individuando nel governo dei processi di adozione e valutazione delle innovazioni clinico-organizzative il punto fondamentale dell'esercizio del governo clinico nell'ambito delle Aziende sanitarie, indica quali obiettivi prioritari:

- sviluppare a livello regionale, e all'interno delle Aziende sanitarie, la capacità di gestire le funzioni di ricerca e sviluppo come attività istituzionale propria del SSR, inscindibile dai tradizionali compiti di assistenza. Rientrano in questo contesto azioni quali la costituzione del *Board* aziendale per la ricerca e l'innovazione, l'attivazione dell'anagrafe regionale dell'attività di ricerca, la progressiva realizzazione di piani aziendali e di Area vasta per la ricerca e innovazione;
- utilizzare i fondi della ricerca non soltanto per il finanziamento della spesa corrente per l'attuazione di specifici progetti, ma anche per la creazione e il rafforzamento della infrastruttura tecnologica e informativa necessaria per lo sviluppo delle attività di ricerca sanitaria finalizzata;
- riorganizzare e consolidare la rete dell'offerta, privilegiando in particolare la progettata rete dei Centri di riferimento e delle Aziende ospedaliero-universitarie, in quanto luoghi istituzionali della collaborazione fra Università e SSR, e promuovendo il già significativo contributo delle strutture proprie del Servizio sanitario, con l'obiettivo di realizzare masse critiche adeguate - in termini di risorse umane e finanziarie - a rispondere alle sfide internazionali;
- definire nel settore della ricerca e della formazione nuove forme di relazione fra il SSR e l'industria (in particolare farmaceutica e biomedicale) che, senza rinunciare al contributo essenziale di quest'ultima in termini finanziari e di conoscenze, assicurino il rispetto delle priorità del SSR, conferiscano trasparenza alle relazioni fra finanziatori e destinatari del finanziamento, prevenendo l'insorgere di condizioni di conflitto di interessi nei singoli ricercatori e nelle organizzazioni.

In aggiunta, il Piano sociale e sanitario 2008-2010 evidenzia come lo sviluppo di una strategia regionale che favorisca sia l'integrazione tra ricerca, assistenza e formazione, sia il governo dei processi di innovazione nei servizi sanitari, rimandi alla necessità di un rafforzamento della struttura regionale e aziendale a sostegno della *governance* complessiva delle attività di ricerca clinica e sanitaria e di innovazione, prevedendo tra l'altro la costituzione di un Osservatorio regionale per l'innovazione e l'istituzione del Comitato etico regionale, quest'ultimo con funzioni di elaborazione di temi e procedure che possano essere di ausilio alle attività dei Comitati etici locali (vedi Paragrafo successivo).

La recente deliberazione della Giunta regionale (Deliberazione n. 1066/2009) "La ricerca come attività istituzionale del SSR Principi generali e indirizzi operativi per le Aziende sanitarie, in attuazione del Piano sociale e sanitario 2008-2010" fornisce dettagliati elementi di indirizzo per la *governance* delle attività di ricerca e innovazione, prevedendo, tra le altre cose, la costituzione a livello regionale di un Comitato di indirizzo per la ricerca e innovazione e di una Commissione regionale per l'innovazione. A livello aziendale la deliberazione prevede la costituzione di *Board* aziendali per la ricerca, che dovrebbero favorire il collegamento tra le attività della Direzione aziendale e del Comitato etico, pur nel rispetto delle rispettive autonomie.

## **Il Comitato etico regionale**

Il Piano sociale e sanitario 2008-2010 ha individuato la necessità di un Comitato etico regionale. Quest'ultimo rappresenta non solo un ulteriore strumento funzionale al presidio dell'integrità delle attività di ricerca, ma anche un ambito di elaborazione essenziale per concorrere ad affrontare adeguatamente le problematiche poste dall'evoluzione della scienza e dal progresso tecnologico in ambito medico.

La deliberazione della Giunta regionale n. 1066/2009 ha precisato che il Comitato etico regionale dovrà:

- elaborare linee di indirizzo su problematiche di carattere strategico per lo sviluppo dell'attività di ricerca e innovazione nel SSR con particolare riferimento ai temi dell'integrità e indipendenza della ricerca, della tutela dei soggetti coinvolti e delle necessarie misure di controllo e monitoraggio finalizzate al controllo delle condizioni di potenziale conflitto di interesse;
- rappresentare l'ambito di ascolto, riflessione e indirizzo sulle problematiche etico-scientifiche che nascono all'interno dell'attività quotidiana dei Comitati etici locali;
- garantire un'attività di analisi e riflessione sulle implicazioni dell'utilizzo di tecnologie e interventi sanitari, oltre che di specifiche modalità di organizzazione ed erogazione dell'assistenza.

Il Comitato etico regionale dovrà agire in stretta integrazione con gli organismi regionali di governo e controllo dell'attività di ricerca e avrà una composizione multidisciplinare rappresentativa di competenze cliniche, bioetiche, giuridiche e di economia e organizzazione sanitaria.



## **Sezione II.**

# **Approfondimenti sulle relazioni tra Comitati etici e Aziende sanitarie**



# 1. Rapporti tra Comitati etici e Aziende di riferimento

## 1.1. Considerazioni generali

Il Comitato etico è un organismo indipendente che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela.

Il Comitato può essere istituito nell'ambito di una o più strutture sanitarie (Art. 1, comma 1, del Decreto Ministeriale 12/05/2006), nel rispetto dei requisiti minimi di cui al presente decreto, dall'organo di amministrazione delle strutture (Art. 2, comma 1, del Decreto Ministeriale 12/05/2006) nel cui ambito di competenza vengono eseguite sperimentazioni cliniche dei medicinali.

L'indipendenza di giudizio che caratterizza l'organismo viene garantita dal rispetto di tutti i requisiti richiesti dall'art. 3, comma 2, del Decreto ministeriale 12 maggio 2006.

La messa in linea dell'attività dei Comitati etici con la Legge regionale n. 29/2004 e con la Delibera regionale n. 86 del 30 gennaio 2006 "Direttiva alle Aziende sanitarie per l'adozione dell'Atto aziendale" è prova dello sforzo di un organismo che - seppure indipendente nell'esprimere i pareri sugli studi e impegnato a svolgere al meglio la sua attività per garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei pazienti, come prescritto dal Decreto legislativo n. 211/2003, dal Decreto legislativo n. 200 del 6 novembre 2007 e dal Decreto ministeriale del 15 luglio 1997 - intende operare con la consapevolezza che il suo obiettivo è comune a quello perseguito dall'Azienda sanitaria in cui è contestualizzato. Tale convergenza di obiettivi è indirizzata a garantire il diritto del cittadino-paziente ad essere al centro dell'attività assistenziale, della ricerca - che deve essere sempre di più "orientata al paziente", del processo di *decision making*, di una corretta e comprensibile informazione, di un'assistenza che è sempre più integrata con la ricerca, quale miglioramento delle strategie terapeutiche da traslare appunto nella pratica clinica. Inoltre, l'attenzione all'adeguatezza della struttura sanitaria, alla ricaduta sui reparti dell'impegno profuso per la ricerca devono essere oggetto di attenzione da parte dei Comitati etici, come peraltro richiesto dal Decreto legislativo n. 211/2003, all'art. 6, comma 2, lett. f.

La stessa previsione della figura dell'Autorità competente della struttura sanitaria ove vengono condotti gli studi, competente ad autorizzare l'effettuazione degli studi stessi, conferma il continuo e vicendevole rapporto e interscambio di informazioni che deve esistere tra i CE e le Autorità competenti, come prescritto dall'art. 11, comma 1, del Decreto legislativo n. 211/2003 e dal Decreto ministeriale del 21 dicembre 2007.

Pertanto è auspicabile il coinvolgimento del Comitato etico laddove è necessaria l'acquisizione di competenze nell'ambito della ricerca e di individuazione di priorità etico-scientifiche atte a orientare la ricerca stessa verso i reali bisogni dei pazienti/utenti. Tale

processo potrebbe facilmente realizzarsi nell'ambito della collaborazione con il Collegio di Direzione chiamato a compiti di proposta per le attività di ricerca e innovazione.

Al CE spetta infine l'accertamento e la segnalazione di eventuali conflitti di interesse. Inoltre, il Comitato potrebbe essere chiamato, ai sensi della Delibera regionale n. 86 del 30 gennaio 2006, anche a interfacciarsi con il Collegio aziendale delle professioni sanitarie, laddove presente, con cui potrebbe collaborare per gli aspetti relativi all'etica delle professioni.

Stante le sedi di coinvolgimento e di scambio di rapporti che il CE può intrattenere all'interno dell'Azienda/e cui afferisce, non deve però venirne minata la sua indipendenza, sancita dalla normativa, così come la sua Segreteria deve essere strutturata per poter assolvere al meglio precisi e definiti compiti, chiaramente ben distinti da quelli cui sono chiamate le altre strutture dell'Azienda sanitaria.

## **1.2. I rapporti con la Direzione aziendale**

### ***Presentazione sintetica della situazione esistente nei Comitati etici locali***

Il Comitato etico, prevalentemente attraverso la sua Segreteria tecnico-scientifica, si trova a doversi rapportare costantemente con l'Azienda/e cui fa riferimento e soprattutto con quella/e presso cui è istituito, in ragione di vari fattori:

- il personale della Segreteria è di norma dipendente (o consulente) dell'Azienda/e presso cui il CE è istituito;
- spesso la Segreteria del Comitato viene coinvolta in attività di competenza aziendale (es. supporto nel percorso autorizzativo, compresa la predisposizione dell'atto autorizzativo e la definizione della convenzione con il committente);
- i compensi dovuti per la valutazione delle sperimentazioni commerciali vengono, di norma, incassati dalla Azienda presso cui il CE è istituito;
- l'istruttoria per la valutazione della sostenibilità economica e organizzativa richiede spesso la collaborazione di altri servizi aziendali, perché nelle Segreterie del Comitato etico non sono presenti le competenze oppure non è dotata degli strumenti atti a rilevare e contabilizzare i costi della ricerca.

Dall'analisi delle risposte ai questionari si evince un differente livello di attuazione della collaborazione/interrelazione tra Comitati etici e Aziende sanitarie, condizionata anche dalla notevole variabilità nel grado di attuazione e di "forza" dell'infrastruttura aziendale per la ricerca e l'innovazione che - al momento della compilazione del questionario - risultava essere di fatto assente in alcune Aziende.

In linea del tutto generale, si può dire che la collaborazione/integrazione avviene su due livelli:



- strutturale, ovvero tramite la partecipazione del Direttore sanitario o di altri dallo stesso delegati al Comitato etico e, viceversa, di membri del Comitato etico a strutture aziendali;
- operativa, attraverso la definizione di procedure aziendali e accordi attuativi.

Per quanto riguarda il primo livello, oltre al Direttore sanitario, membro *ex officio* del Comitato etico, viene talvolta citata la presenza di altre figure professionali della Direzione sanitaria in particolare dell'Area Governo clinico. Tali integrazioni tra Azienda e Comitato etico, tuttavia, di per sé non rappresentano la garanzia di una continuità operativa ottenibile solo tramite accordi espliciti.

Relativamente al secondo punto, sebbene la necessità di procedure e accordi attuativi sia pressoché universalmente riconosciuta, la loro effettiva realizzazione varia molto da Azienda ad Azienda.

Dalle informazioni raccolte dei questionari inviati, risulta che i punti di collaborazione sui quali sarebbe richiesta una definizione più precisa tramite specifiche procedure riguardano:

- valutazione degli aspetti economici e di sostenibilità organizzativa dei protocolli (compresa la parte relativa ai compensi per gli sperimentatori);
- requisiti minimi della bozza di convenzione (proprietà dei dati, ecc.);
- modalità di "chiusura" degli studi e relative competenze.

Esiste un certo grado di variabilità nelle modalità e tempistiche di rilascio del parere, di autorizzazione e di stipula della convenzione. Nella stragrande maggioranza dei casi la stipula della convenzione e l'atto autorizzativo aziendale sono contestuali, mentre in pochi casi la stipula della convenzione è successiva all'atto autorizzativo. In un Comitato etico, per gli studi *no profit* l'autorizzazione è insita nel parere del CE.

Relativamente al percorso autorizzativo, nella quasi totalità dei casi sono le stesse Segreterie amministrative del CE che danno l'avvio e supportano le Direzioni nell'iter amministrativo di autorizzazione/stipula della convenzione. Due Aziende sanitarie utilizzano una bozza standard di convenzione economica a cui il promotore si deve adeguare. Le altre Aziende non hanno bozze di convenzione condivise.

### ***Criticità specifiche***

- La complessa interazione tra Comitato etico e Aziende sanitarie, in particolare laddove il CE sia competente per più Aziende, richiede, su tematiche specifiche, una chiara definizione delle competenze e delle azioni che dovrebbe avvenire tramite accordi attuativi e/o procedure specifiche, il cui grado di attuazione è al momento generalmente carente.
- In alcune realtà il CE ha poco controllo reale sull'utilizzo dei compensi per la valutazione degli studi commerciali e dei successivi emendamenti ai protocolli, che in teoria dovrebbero rimanere a disposizione del CE.

- I CE, e in particolare le Segreterie, sono talora chiamate a svolgere funzioni di pertinenza aziendale, come ad esempio il supporto alla stipula della convenzione e supporto metodologico alla ricerca. Quest'ultimo in particolare è causa di possibile conflitto di interesse al momento della valutazione del progetto da parte del Comitato etico (vedi a tal proposito il *Paragrafo 3.4*).

### **Proposte**

- Definire o potenziare procedure esplicite per la valutazione economica degli studi, per la valutazione di impatto organizzativo, per la definizione dei requisiti minimi della convenzione tra Azienda sanitaria e promotore.
- Costruire un fondo utilizzando le entrate derivanti dai compensi per la valutazione delle sperimentazioni con sponsor commerciale, da utilizzare per garantire la copertura di tutte le spese legate al funzionamento del CE e della Segreteria tecnico-scientifica. Questo permetterebbe anche un rafforzamento dell'indipendenza dei Comitati etici dalle Aziende sanitarie di riferimento. Il CE deve potersi esprimere sulle modalità di impiego dell'eventuale residuo di tali risorse.
- Stabilire in modo esplicito i mandati aziendali ai Comitati etici (e alle Segreterie).
- Definire in modo chiaro, con linee di indirizzo, compiti e funzioni dell'Infrastruttura ricerca e innovazione con particolare riferimento a: a) supporto metodologico alla ricerca; b) istruttoria economica dei progetti di ricerca in ordine ai costi indotti dagli stessi; c) attività di *fund raising* e di rendicontazione economico-contabile dei progetti a vario titolo finanziati; d) presentazione delle domande di partecipazione ai bandi nazionali ed europei; e) gestione degli *output* della ricerca (brevetti, ecc.).
- Non attribuire ai CE, e alle loro Segreterie, funzioni improprie quali il supporto metodologico alla ricerca, l'attività di *fund raising*, il supporto alla redazione di domande di partecipazione a bandi di finanziamento, la gestione degli *output* della ricerca.

## **1.3. L'indipendenza dei Comitati etici**

### ***Presentazione sintetica della situazione esistente nei Comitati etici locali***

L'indipendenza di giudizio che deve caratterizzare il CE viene garantita dal rispetto di tutti i requisiti richiesti dall'art. 2 e dall'art. 3 del Decreto ministeriale 12 maggio 2006.

Le Segreterie tecnico-scientifiche costituiscono il punto di registrazione degli studi e al momento è presente una notevole variabilità a livello regionale, che vede l'utilizzo di diverse modalità informatiche, più o meno adeguate.

La necessaria collaborazione istituzionale tra Comitati etici e Aziende di riferimento è garantita dalla presenza di componenti appartenenti alle Aziende, quali rappresentanti di Direzione sanitaria (componenti *ex officio* del CE) e/o Area Governo clinico, al fine anche

della verifica della fattibilità locale, dell' idoneità degli sperimentatori, degli aspetti organizzativi e degli atti di competenza istituzionale.

In una realtà l'Ufficio di staff Ricerca e innovazione si interfaccia con il CE, pur mantenendo autonomia nelle varie funzioni.

Negli studi *no profit* interventistici con medicinali il Comitato etico esprime il suo parere sul protocollo di studio compresi i possibili conflitti di interesse e la congruità degli eventuali compensi, ma è l'Azienda sanitaria che entra nel merito della sostenibilità economica dei protocolli in esame, comprese le spese per il farmaco in sperimentazione (quando la sperimentazione viene riconosciuta come finalizzata al miglioramento della pratica clinica e i farmaci sono utilizzati al di fuori delle indicazioni registrate).

### ***Criticità specifiche***

- Definizione dei ruoli, delle responsabilità correlate alle varie fasi del processo legato alle sperimentazioni, delle competenze in capo alle varie figure.
- Individuazione dei possibili rapporti gerarchico-funzionali dei componenti.
- Possibilità di sovrapposizione tra CE e struttura aziendale dell'innovazione e ricerca.
- Riservatezza delle sedute e delle decisioni prese.

### ***Proposte***

- Definire a livello regionale i livelli necessari di autonomia dei CE la loro specifica definizione individuando in modo esplicito (con linee di indirizzo e procedure) i ruoli e i rapporti tra Comitato etico locale, Aziende sanitarie, Area vasta, Comitato etico regionale.
- Rendere esplicita a livello aziendale la catena di responsabilità e collaborazione tra CE, Segreteria e Direzione aziendale. In particolare meritano attenzione: a) la condivisione di tutte le procedure, tra cui quelle tecnico-amministrative per l'avvio della sperimentazione; b) la definizione delle relative gerarchie decisionali; c) la messa a regime di un adeguato flusso informativo informatizzato per registrare attività e comunicazione interna/esterna e per la gestione dell'attività della Segreteria.
- Massimizzare, tenuto conto dei problemi di fattibilità e sostenibilità, la presenza nel CE di operatori esterni e non legati da rapporto di dipendenza con le Aziende di riferimento del CE.

## **1.4. La Segreteria del Comitato: ruolo e organizzazione**

### ***Composizione e organizzazione***

Generalmente i Comitati etici hanno una Segreteria unica che assolve alle funzioni sia amministrative che scientifiche, e la sede della Segreteria si identifica con quella in cui ha sede il CE.

Il Comitato etico di Area vasta Romagna e IRST rappresenta una particolarità in ambito regionale in quanto ha Segreteria scientifica distinta da quella amministrativa. Tale peculiarità è dovuta alla competenza del Comitato per quattro Aziende sanitarie (USL di Cesena, USL di Forlì, USL di Ravenna e USL di Rimini) e per l'Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST). La Segreteria amministrativa è unica, mentre le Segreterie scientifiche sono dislocate presso le sedi delle Aziende per le quali il CE è competente.

La Segreteria è sempre composta da personale amministrativo (dirigente e non) e personale sanitario (di solito farmacisti). In alcuni casi sono presenti anche altre figure professionali; oltre al personale assegnato (*full time* o *part time*), può accadere che la Segreteria si avvalga al bisogno della consulenza di esperti di metodologia della ricerca o clinici. In generale si nota che la specifica composizione delle Segreterie è molto variegata per numero di addetti, per profili e anche per tipo di rapporto di lavoro: vi è molto personale a contratto e/o *part time* che svolge altre attività. Sia la composizione che il tipo di attività svolta riflettono le opportunità locali e di contesto.

Quasi mai le relazioni gerarchico-funzionali del personale dipendente o a contratto con le Aziende e che lavora presso la Segreteria del Comitato etico sono formalmente definite.

Tutte le Segreterie sono dotate di procedure operative scritte.

### ***Attività svolte***

*Attività di pertinenza della Segreteria, svolte in modo generalmente omogeneo da tutte le Segreterie*

- Attività correlate con l'accettazione delle domande di parere:
  - registrazione delle richieste di valutazione e dei documenti correlati (attività contraddistinta da specifiche procedure dal Decreto 21 dicembre 2007);
  - validazione della documentazione (attività contraddistinta da specifiche procedure e tempi dal Decreto 21 dicembre 2007);
  - segnalazioni di farmacovigilanza.
- Attività correlate con la gestione delle sedute e con l'emissione dei pareri:
  - predisposizione ordine del giorno;
  - espressione dei pareri (anch'esse di recente standardizzate e normate);
  - redazione verbali;

- immissione dei dati nell'Osservatorio della sperimentazione clinica dei medicinali (OsSC);
- chiusura studi.
- Attività correlate con la gestione economico-finanziaria del Comitato:
  - riscossione dei proventi dei pareri;
  - tenuta della contabilità.

*Attività svolte dalle Segreterie con variabilità quantitativa/qualitativa o organizzativa tra le varie Segreterie*

- Istruttoria tecnico-scientifica degli studi: a volte è svolta in modo autonomo attraverso il personale sanitario addetto alla Segreteria (prevalentemente dai farmacisti), a volte in collegamento con altre organizzazioni (Direzione sanitaria, settori ricerca e innovazione, controllo di gestione, farmacia).
- Istruttoria economica: è forse l'attività più disomogenea riscontrata, probabilmente perché prevista per legge, ma onerosa e complessa da gestire autonomamente a livello della sola Segreteria. Il Decreto ministeriale 21 dicembre 2007 introduce fra i costi (che devono essere documentati dal committente anche di sperimentazione *no profit*) anche i farmaci non sperimentali (*Product equivalent to Investigational Medicinal Products - PeIMP*), ma il cui impiego è correlato alla sperimentazione del farmaco oggetto della ricerca (*Investigational Medicinal Products - IMP*).
- Analisi di fattibilità organizzativa. Anche per questa attività vi è una forte disomogeneità. Si segnalano alcune esperienze interessanti di interazione tra Segreteria e organizzazione aziendale (impiegati addetti alla tariffazione, controllo di gestione, settori specificatamente istituiti). La valutazione di questi aspetti nelle sperimentazioni *no profit*/indipendenti richiede un impegno particolare.
- Gestione delle reazioni avverse.
- Monitoraggio degli studi valutati e reportistica.
- Istruttoria tecnico-scientifica degli emendamenti.

*Attività talora svolte dalle Segreterie ma non di pertinenza specifica*

- Supporto metodologico-scientifico per gli sperimentatori. Alcune Segreterie sono chiamate a svolgere attività di supporto alla redazione del protocollo per gli studi spontanei aziendali.
- Gestione del farmaco sperimentale e adempimenti correlati (anche per condivisione frequente degli spazi operativi). L'attività è di competenza istituzionale delle farmacie, ma talora per opportunità organizzative è svolta dal farmacista della Segreteria del Comitato etico.
- Supporto o, addirittura, redazione dei contratti con i committenti e delle deliberazioni autorizzative. Tale attività che sarebbe di competenza degli uffici della Direzione aziendale, per opportunità organizzativa è spesso svolta dalle Segreterie dei Comitati.

## **Criticità specifiche**

### *Composizione e organizzazione*

- Generale carenza di una definizione di relazioni gerarchico-funzionali del personale che opera presso la Segreteria rispetto al servizio/struttura aziendale di appartenenza e conseguente scarsa visibilità della Segreteria come struttura del Comitato etico e non, invece, come una parte dell'unità organizzativa in cui è strutturata o a cui appartiene il personale preposto. Questo aspetto diventa ancora più evidente nel contesto dei Comitati che sono funzionali ad Aziende diverse e in cui la Segreteria è composta da personale dipendente da più Aziende.
- Mancanza di una definizione di relazioni gerarchico-funzionali tra il personale stesso dedicato alla Segreteria e possibile confusione tra competenze scientifiche e amministrative nel personale addetto alla Segreteria.
- Scarsa continuità e coerenza del lavoro dovuta all'attribuzione alla Segreteria di personale *part time* condiviso con altri servizi aziendali. A tal proposito va definito il livello di autonomia del Comitato nell'utilizzo dei ricavi delle valutazioni al fine dell'implementazione dei propri organici.
- L'organizzazione a rete (come quella del Comitato etico di Area vasta), a fronte di vantaggi, presenta anche criticità dovute alle continue negoziazioni tra le strutture che ne fanno parte e alla più difficile definizione delle relazioni tra il personale che opera nelle diverse sedi della Segreteria.
- Gli spazi dedicati non sono sempre adeguati al numero di persone e alle attività svolte.
- Carenza di strumenti di supporto informatico per la gestione del processo di istruttoria/valutazione/monitoraggio degli studi.
- Mancanza di un *iter* formativo specifico per le funzioni della Segreteria.

### *Attività svolte*

- Due attività specifiche: "gestione reazioni avverse" e "monitoraggio delle sperimentazioni" risultano critiche in quanto non a regime in molte realtà.
- Si ritiene che l'attività di supporto metodologico-scientifico agli sperimentatori non dovrebbe essere svolta dalla Segreteria (vedi anche *Paragrafo 1.2* e *Paragrafo 3.4*).
- L'istruttoria economica degli studi e l'analisi di fattibilità organizzativa della sperimentazione sono attività troppo complesse in termini di competenze specifiche richieste e di reperibilità delle informazioni necessarie per essere gestite autonomamente a livello della sola Segreteria. Questi aspetti critici sono ancora più evidenti nelle Segreterie di Comitati funzionali a più Aziende o con grande attività in cui la frequenza delle sedute (una al mese per tutti, tranne in due casi una ogni 21 giorni), e la disseminazione e specializzazione delle informazioni non risulta compatibile con l'accentramento delle competenze nella Segreteria.

- Molti Comitati svolgono attività di supporto o, addirittura, redazione dei contratti con i committenti e delle deliberazioni autorizzative. Manca tuttavia uno standard di riferimento univoco per la redazione della convenzione economica.

### ***Proposte***

Il Presidente del CE deve assumersi la responsabilità di segnalare alla Direzione aziendale le maggiori criticità operative che possono limitare il funzionamento del Comitato.

#### *Proposte specifiche*

##### Composizione e organizzazione

- Prevedere standard minimi di personale (sia per i profili professionali sia per il numero di posizioni necessarie) per quanto riguarda sia il CE sia la sua Segreteria scientifica in sintonia con quanto raccomandato nel Decreto ministeriale 12 maggio 2006 all'art. 4 comma 2.
- Concordare le modalità di gestione amministrativa ed economica del Comitato e i livelli di autonomia decisionale e operativa che il CE deve avere relativamente all'uso dei proventi ottenuti per l'attività di valutazione dei protocolli anche al fine di finanziare la dotazione organica della Segreteria (vedere a tal proposito anche la seconda e terza proposta del *Paragrafo 1.2*).
- Definire le relazioni gerarchico-funzionali del personale che opera presso la Segreteria rispetto al servizio/struttura aziendale di appartenenza.
- Definire le funzioni del personale della Segreteria in base al proprio profilo professionale e definire le relazioni gerarchico-funzionali interne; necessità di individuare un responsabile della Segreteria tecnico-scientifica.
- Definire spazi e strutture di supporto per il buon svolgimento delle attività.
- Informatizzare globalmente il processo di gestione dei protocolli di studio (accettazione domande, istruttoria, esito della valutazione).
- Definire la formazione necessaria per il personale delle Segreterie e organizzazione di appositi corsi.
- Integrare funzionalmente l'istruttoria economica e centralizzare l'analisi di fattibilità organizzativa degli studi in un unico punto coordinando le prerogative aziendali e quelle dei CE. Sarebbe utile definire le procedure aziendali per la valutazione economica e la sostenibilità organizzativa che vedano l'integrazione delle competenze del Comitato etico con quelle di altre strutture/organi aziendali (controllo di gestione, ufficio tariffe, staff Direzione, ...).
- Definire una procedura standard regionale di riferimento per le relazioni da tenere con le farmacie che sono coinvolte nel processo, sia a livello di partecipazione alle Segreterie, sia per la gestione dei farmaci.

### *Attività*

- Standardizzazione e definizione dei requisiti minimi per:
  - registrazione documenti in ingresso con apposizione numero univoco per tutto il percorso (qualora già non avvenga);
  - validazione documenti e richiesta integrazione;
  - catalogazione di tutti i documenti correlati a quella sperimentazione (compreso reazioni avverse e aspetti economici) nello stesso box informatico;
  - presa visione di alcuni documenti da parte di alcuni Servizi coinvolti e sperimentatori (ad esempio consensi informato e sinossi), anche per la redazione automatica degli ordini del giorno e del materiale documentale per le sedute;
  - individuazione per ogni sperimentazione dei parametri essenziali per il monitoraggio (patologia, farmaco/i, stima soggetti arruolabili, proventi, rendicontazione progressiva soggetti arruolati, eventuali interruzioni "premature", chiusura studi, eventi avversi seri, ...).
- Messa in atto di risorse e strumenti finalizzati alla definizione della "gestione delle reazioni avverse" e al "monitoraggio delle sperimentazioni".
- Definizione anche tramite procedura (regolamento Segreteria) delle attività del Comitato etico e delle Segreterie e per quanto riguarda le attività di istruttoria economica e di valutazione della sostenibilità organizzativa degli studi. Si dovrebbe prendere in considerazione la costruzione a livello regionale di alcuni standard per le varie tipologie prevalenti, almeno come parametro di confronto. Nell'eventualità di condivisione di pezzi di istruttoria con altri servizi, va attentamente valutata la compatibilità con il rispetto dei tempi di legge previsti per la valutazione e vanno procedurate le competenze e le modalità operative.



## Scheda riassuntiva

### Cosa è stato rilevato dall'indagine

- Differente livello di attuazione della collaborazione/interrelazione tra CE e Aziende sanitarie, condizionata anche dalla notevole differenza di realizzazione e di "forza" dell'infrastruttura aziendale ricerca e innovazione, in alcuni casi addirittura assente.
- Esiste una collaborazione/integrazione di tipo strutturale mediante la partecipazione del Direttore sanitario o di altri dallo stesso delegati al Comitato etico e viceversa di componenti del CE a strutture aziendali, e una collaborazione di tipo operativo attraverso la definizione di procedure aziendali e accordi attuativi; tuttavia è presente una notevole variabilità.
- L'attività di istruttoria per la valutazione della sostenibilità economica e organizzativa richiede spesso la collaborazione di altri servizi aziendali ed è molto disomogenea. Tale affermazione vale particolarmente per gli studi *no profit* con costi a carico dell'Azienda sanitaria.
- Variabilità nei tempi di rilascio dei pareri, nelle procedure autorizzative e nelle modalità di stipula delle convenzioni.
- Personale della Segreteria di norma dipendente (o consulente) dall'Azienda/e presso cui il CE è istituito. La composizione quali-quantitativa è disomogenea nelle varie realtà.
- Segreteria del CE coinvolta in attività di competenza aziendale (es. supporto nel percorso autorizzativo, compresa la definizione della convenzione con il committente).
- Segreteria del Comitato etico a volte chiamata a fornire supporto metodologico ai ricercatori aziendali.
- Compensi per la valutazione delle sperimentazioni *profit* di norma introitati dall'Azienda presso cui il CE è istituito. Sulla definizione delle modalità di gestione di tali introiti non sempre il CE ha voce in capitolo.
- Utilizzo da parte della Segreteria tecnico-scientifica del CE di modalità disomogenee di registrazione informatica degli studi presentati.

### Criticità (elementi emersi)

- Manca una definizione di standard minimi per la dotazione organica e strutturale delle Segreterie tecnico-scientifiche dei CE, in particolare individuazione del numero e della tipologia di personale da dedicare in rapporto al volume di attività e alla dotazione di spazi e strumenti adeguati, compresi quelli informatici (es. *software* gestionale dedicato).
- Manca una chiara definizione delle competenze e delle azioni del CE e dell'Azienda sanitaria (atto autorizzativo, redazione convenzione, ecc.) mediante accordi attuativi e/o procedure specifiche. In alcune realtà manca una chiara definizione dei compiti dell'Infrastruttura ricerca e innovazione (supporto metodologico, ecc.).
- Procedure e operatività non omogenee tra il CE e i diversi Enti istitutivi.
- Non sempre il CE è messo in grado di gestire il fondo alimentato dagli introiti per la valutazione di studi ed emendamenti.

**Proposte operative**  
(per l'avvio di azioni migliorative)

- Tra il livello aziendale, o interaziendale, e il Comitato etico è imprescindibile la condivisione di tutte le procedure, tra cui quelle tecnico-amministrative, per l'avvio della sperimentazione
- Previsione di accordi attuativi e procedure esplicite volte a garantire l'autonomia del CE e a favorire la collaborazione con le strutture aziendali, specie per la valutazione economica degli studi, per la valutazione di impatto organizzativo, per la definizione dei requisiti minimi della convenzione. Quando il CE è di riferimento a più Aziende sanitarie occorre che tali procedure siano definite e concordate a livello interaziendale in modo da renderle omogenee
- Definire con linee di indirizzo funzioni, ruoli e compiti degli attori coinvolti nelle varie fasi del processo di valutazione delle sperimentazioni ovvero Comitato etico e sua Segreteria, ricercatore, promotore, Infrastruttura ricerca e innovazione, definendo in modo preciso i mandati aziendali ai CE (e alle Segreterie) ed evitando di attribuire al CE funzioni improprie, quali il supporto metodologico alla ricerca.
- Definizione di standard minimi per la dotazione organica e strutturale delle Segreterie tecnico-scientifiche dei CE, in particolare individuazione del numero e della tipologia di personale da dedicare in rapporto al volume di attività e alla dotazione di spazi e strumenti adeguati, compresi quelli informatici
- Adozione di un adeguato programma informatico per la gestione delle attività della Segreteria tecnico-scientifica del CE.
- Consentire al CE la gestione, la programmazione e l'utilizzo dei fondi derivanti dai compensi per la valutazione di sperimentazioni ed emendamenti.

## **2. Aspetti organizzativi ed economici**

### **2.1. Considerazioni generali**

Come si evince dalla normativa di riferimento i Comitati etici sono tenuti alla valutazione sia degli aspetti economici, intesi nel duplice significato di sostenibilità economica della sperimentazione e di congruità dei compensi agli sperimentatori, sia della compatibilità organizzativa in termini di adeguatezza della struttura sanitaria dove si svolgerà lo studio, appropriatezza delle risorse di personale, idoneità e competenza dello sperimentatore e dei suoi collaboratori. La presenza del Direttore sanitario nel Comitato etico come membro *ex officio* ha il significato di assicurare il necessario collegamento fra Comitato e struttura organizzativa, gestionale e aziendale per rendere fattibili tali valutazioni. Le valutazioni degli aspetti economici hanno una rilevanza etica nella misura in cui permettono equità nella distribuzione delle risorse e fattibilità nella realizzazione dello studio.

In merito agli aspetti organizzativi delle sperimentazioni cliniche, con il Decreto ministeriale 15 luglio 1997, avente ad oggetto il "Recepimento delle linee guida dell'UE di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" viene trattato il tema dell'adeguatezza delle risorse. I principali punti presi in considerazione riguardano lo sperimentatore, che deve essere in grado di dimostrare la possibilità di reclutare i soggetti idonei nel tempo previsto, deve avere tempo sufficiente per eseguire e portare a compimento adeguatamente lo studio nel periodo concordato, deve avere a disposizione per la durata prevista dello studio un appropriato numero di persone qualificate e attrezzature idonee per poter condurre lo studio in maniera adeguata e sicura e deve far sì che tutte le persone coinvolte nello studio siano correttamente informate in merito al protocollo, ai prodotti in sperimentazione e ai loro compiti e funzioni relativi allo studio.

Per quanto riguarda gli aspetti organizzativi ed economici che più direttamente riguardano i Comitati etici, nel Decreto legislativo del 24 giugno 2003 n. 211 avente ad oggetto "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico" si afferma che la sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che il promotore della sperimentazione provveda 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 prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato, tenendo in particolare considerazione l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori, l'adeguatezza della struttura sanitaria, le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica, le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a

copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione, gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrisponderci a favore degli sperimentatori e l'eventuale indennità dei soggetti inclusi nella sperimentazione e gli elementi rilevanti del contratto tra il promotore della sperimentazione e il centro sperimentale. I medicinali sperimentali ed eventualmente i dispositivi usati per somministrarli devono essere forniti gratuitamente dal promotore della sperimentazione; nessun costo aggiuntivo per la conduzione e la gestione delle sperimentazioni deve gravare sulla finanza pubblica.

Il Decreto ministeriale 12 maggio 2006 "Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali" riporta che la composizione dei Comitati etici deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti. I componenti dei Comitati etici debbono avere una documentata conoscenza e/o esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e nelle altre materie di competenza del Comitato. A tal fine i CE devono comprendere il Direttore sanitario (*ex officio*) e, ove applicabile, come nel caso degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, il Direttore scientifico (*ex officio*) dell'istituzione sede della sperimentazione. Nell'esprimere le proprie valutazioni, il Comitato etico deve tenere conto che nel protocollo della sperimentazione sia garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale, e che non sussistano vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte del promotore. Il Comitato etico ha inoltre il compito di verificare che siano coperte da parte del promotore della sperimentazione tutte le spese aggiuntive per le sperimentazioni, le attrezzature e altro materiale inventariabile necessario per la ricerca e non in possesso della struttura, tutto il materiale di consumo e i medicinali da impiegare nella sperimentazione, compreso il medicinale di confronto o l'eventuale placebo.

Il Decreto ministeriale 21 dicembre 2007, avente ad oggetto "Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato etico", riporta che le qualifiche dello sperimentatore principale devono essere descritte in un *curriculum vitae* aggiornato da cui si evincano informazioni sulle esperienze acquisite nel settore scientifico oggetto di sperimentazione e nel settore della metodologia di sperimentazioni secondo le norme di buona pratica clinica (GCP) o comunque di esperienze maturate nell'ambito degli studi clinici nonché dell'assistenza ai pazienti. Inoltre, devono essere evidenziati tutti gli aspetti particolari, come gli interessi economici che potrebbero influenzare l'imparzialità dello sperimentatore principale. Il Comitato etico deve valutare questi aspetti nonché l'idoneità della struttura, l'adeguatezza delle risorse, del personale e dei laboratori. È inoltre responsabilità del CE, nell'esprimere il parere, tenere in considerazione la congruità dei compensi agli sperimentatori e delle eventuali indennità dei soggetti dello studio, come pure di tutti gli aspetti rilevanti di ogni accordo tra il promotore e il Centro.

## **2.2. Valutazione della sostenibilità economica degli studi**

### ***Presentazione sintetica della situazione esistente nei Comitati etici locali***

Dall'analisi conoscitiva che la Regione ha effettuato risulta che i Comitati etici sono chiamati a esprimere un loro giudizio anche in merito alla sostenibilità economica; tuttavia le modalità e il livello di attuazione di tale competenza sono molto diversi da Azienda ad Azienda:

- alcune Aziende prevedono nella modulistica per la richiesta di parere anche una parte di descrizione dei costi, che tuttavia non è standardizzata;
- la presenza dei membri *ex officio* della Direzione sanitaria deve permettere nella seduta il giudizio di compatibilità economica, ma, allo stato attuale, non esiste un modello standardizzato sull'istruttoria preliminare per fornire al Comitato etico gli elementi sintetici necessari per esprimerne appieno il parere economico durante la seduta;
- la valutazione spesso si limita ai costi per gli esami e/o prestazioni aggiuntivi extra-routinari, mentre difficilmente avviene la contabilizzazione degli altri costi indotti dalla ricerca che invece possono costituire una parte importante del costo complessivo dello studio;
- alcuni Comitati etici hanno instaurato rapporti di collaborazione con l'Infrastruttura ricerca e innovazione che partecipa all'istruttoria della valutazione economica; tuttavia non sono chiarite in modo esplicito le rispettive competenze;
- alcuni Comitati etici hanno instaurato una collaborazione con il Servizio controllo di gestione, il quale ha attivato un centro di costo per la sperimentazione che i reparti devono andare ad alimentare; tuttavia in assenza di indicazioni precise da parte della Regione o delle singole Aziende, questi metodi non hanno portato finora risultati positivi;
- per gli studi senza finanziamento o *no profit* l'analisi della sostenibilità economica risulta particolarmente complessa perché oltre a richiedere una dettagliata analisi dei costi dello studio, il giudizio potrebbe anche entrare nello specifico dell'utilità economica di destinare quella specifica quantità di risorse a quello specifico studio. Alcuni aspetti tecnici come l'uso di farmaci *off label* in ambito di ricerca *no profit* possono rappresentare ulteriori elementi di complessità.

### ***Criticità specifiche***

Le criticità rilevate dall'indagine conoscitiva riguardano quindi:

- la definizione di requisiti minimi di valutazione;
- le competenze e i ruoli della Segreteria del Comitato etico e delle strutture aziendali nell'istruttoria economica;
- la valutazione della sostenibilità degli studi senza finanziamento.

### ***Proposte***

- Predisposizione a livello regionale dei requisiti minimi (tecnici e organizzativi) per la valutazione della congruità e compatibilità economica e il ruolo del Comitato etico e della sua Segreteria e delle strutture aziendali nella valutazione economica.
- È necessario esplicitare a livello di Direzione aziendale un *iter* che preveda il coinvolgimento sia della Segreteria del CE, sia della componente aziendale nella fase di istruttoria propedeutica alla valutazione economica, in modo da fornire al momento della riunione collegiale del Comitato etico tutti gli elementi necessari per una decisione ragionata.

## **2.3. Valutazione dell'appropriatezza e compatibilità organizzativa degli studi**

### ***Presentazione sintetica della situazione esistente nei Comitati etici locali***

Il CE ha il dovere di vigilare che il ricercatore abbia competenza e operatività necessarie a portare a termine la ricerca nelle condizioni più appropriate ai fini della tutela dei diritti del paziente. Allo stato attuale risulta una forte variabilità tra le varie realtà esaminate in termini di quantità e qualità delle informazioni raccolte e valutate dai CE. In alcuni casi è chiaramente rilevabile un rapporto di collaborazione fra Segreteria del Comitato etico e Direzione sanitaria (o specifiche funzioni di staff aziendali come ad esempio la struttura per ricerca e innovazione) in fase di istruttoria preliminare.

Tuttavia, non esiste un modello standard per tale istruttoria né per fornire al Comitato etico gli elementi sintetici necessari ad esprimere un parere in merito all'appropriatezza e compatibilità organizzativa degli studi. Inoltre non sono chiaramente definite le competenze della Segreteria del Comitato etico e della componente aziendale.

Sarebbe opportuno che i CE verificassero che nel Dipartimento o UO responsabile del progetto sussistano le condizioni necessarie alla piena esecuzione del protocollo sperimentale, al monitoraggio e al *follow up* dei pazienti, alla raccolta dei dati e al loro mantenimento in condizioni di sicurezza. Fa parte di questa verifica anche il fatto che il responsabile si impegni a completare l'arruolamento dei pazienti nel più rapido tempo possibile e che non vi siano, in linea di massima, protocolli ad arruolamento competitivo (che si rivolgano cioè alla stessa categoria di pazienti) tali da rendere possibile l'insorgenza di potenziali conflitti di interesse, laddove per esempio vi siano diverse condizioni di remunerazione da parte dei promotori che possano indurre ad arruolare pazienti in un protocollo o in un altro sulla base di condizioni diverse da quelle di appropriatezza clinica.

Con riferimento alle sperimentazioni *no profit*, inoltre, sarebbe desiderabile che i CE mettessero in atto procedure tali da saper verificare in modo efficace l'effettiva sussistenza della natura di sperimentazione *no profit*.

### ***Criticità specifiche***

Mancanza di un modello di valutazione di riferimento condiviso (parametri da valutare e specifici requisiti minimi).

### ***Proposte***

Adottare un modello di valutazione con parametri in grado di definire specifici requisiti minimi. Si propone qui un modello valutativo che tiene conto del personale, della struttura, delle risorse e di aspetti di tipo organizzativo.

Si propone che gli aspetti quantitativi che devono essere rilevati e che possono entrare a fare parte della definizione dei requisiti minimi possano riguardare i seguenti aspetti.

- In merito al personale:
  - per la dirigenza:
    - il numero dei dirigenti (dipendenti e non) coinvolti nella sperimentazione;
    - le rispettive qualifiche professionali;
    - l'impegno previsto stimato in ore;
    - l'eventuale necessità di ulteriori collaboratori (e se tale necessità rappresenta un costo aggiuntivo per la struttura stessa).
  - per il personale di assistenza/comparto:
    - il personale coinvolto;
    - le attività richieste e la loro entità/frequenza;
    - la tipologia e la durata del coinvolgimento;
    - se l'attività sarà svolta prettamente in orario di servizio.
- In merito alla struttura e in particolare rispetto alle attrezzature, devono essere richieste informazioni rispetto a dotazioni aggiuntive necessarie e in tal caso le modalità di acquisizione previste.
- In merito alle risorse deve essere valutata la necessità di prestazioni diagnostiche aggiuntive e in particolare quelle a maggiore intensità tecnologica sia per gli aspetti di carattere economico sia, in questo specifico contesto, per l'impatto sull'attività istituzionale. Dal punto di vista dei materiali necessari (farmaci in particolare) devono essere valutati gli aspetti relativi alla prevista gestione.
- Infine in merito al livello organizzativo devono essere valutati aspetti relativi a:
  - arruolamento dei pazienti e in particolare assenza di conflitto con i criteri di arruolamento di altri protocolli attivi presso la medesima Unità operativa,
  - impatto della conduzione dello studio rispetto all'attività istituzionale,
  - comunicazione/informazione fra le componenti professionali.

### *Strumenti proposti*

Gli strumenti utili per facilitare la raccolta delle informazioni necessarie per la valutazione della compatibilità organizzativa sono i seguenti.

- Estensione a tutte le tipologie di studio della richiesta dei dati contenuti nel "Modello di domanda di autorizzazione alle Autorità competenti e di parere ai Comitati etici per la sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano", Appendice 5 del Decreto ministeriale 21 dicembre 2007. La normativa prevede la raccolta di tali dati esclusivamente per le sperimentazioni cliniche interventistiche con farmaco.
- Specifica dichiarazione del Direttore dell'Unità operativa ove si svolge lo studio e dello sperimentatore responsabile che attesta i requisiti aggiuntivi identificati e non previsti nel suddetto modulo (*vedi esempio sotto riportato*).
- Specifica dichiarazione del Coordinatore infermieristico dell'Unità operativa attestante l'avvenuta informazione in merito alla conduzione dello studio.

### Esempio di dichiarazione dello sperimentatore

---

*Il sottoscritto sperimentatore responsabile e il sottoscritto Direttore dell'Unità operativa coinvolta nello studio dichiarano, sotto la propria responsabilità, che:*

- *visti i criteri per l'arruolamento dei pazienti previsti dal presente protocollo, essi non confliggono con i criteri di arruolamento di altri protocolli attivati presso l'Unità operativa;*
  - *non sono presenti conflitti di interesse di tipo economico o di altro tipo;*
  - *il personale coinvolto (sperimentatore principale e collaboratori) è competente e idoneo;*
  - *l'Unità operativa presso cui si svolge la ricerca è appropriata;*
  - *la conduzione della sperimentazione non ostacolerà la pratica assistenziale;*
  - *lo studio verrà condotto secondo il protocollo di studio, in conformità ai principi della buona pratica clinica, della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto delle normative vigenti;*
  - *la ricezione del medicinale sperimentale utilizzato per lo studio avverrà attraverso la Farmacia dell'Azienda, ai sensi dell'art. 7 del Decreto ministeriale 21/12/2007, e, successivamente, il medicinale stesso verrà conservato presso il centro sperimentale separatamente dagli altri farmaci;*
  - *...*
- 

Si ritiene peraltro che la raccolta di tali informazioni non possa essere considerata esaustiva per una compiuta valutazione che, sulla base dell'esperienza, richiede la concreta collaborazione tra il Comitato etico e l'Azienda attraverso la Segreteria del CE e la Direzione sanitaria (Uffici di staff/Direzioni preposte) in modo tale da predisporre un'adeguata istruttoria per fornire al Comitato etico tutti gli elementi necessari per il parere. È quindi raccomandabile la definizione di un *iter* che preveda tale collaborazione. Su questi temi linee di indirizzo regionali potrebbero essere di particolare utilità.



## **2.4. Utilizzo degli introiti delle sperimentazioni**

### ***Presentazione sintetica della situazione esistente nei Comitati etici locali***

Le informazioni relative al compenso degli sperimentatori sono di norma contenute nel protocollo di studio e la normativa indica che il parere del Comitato debba tenere conto anche dei compensi degli sperimentatori; tuttavia non sono date indicazioni attuative su come procedere nella pratica.

In un solo Comitato etico della regione si prevede una valutazione esplicita della congruità dei compensi ed è richiesta la compilazione di un modulo specifico da presentare al momento della richiesta di parere per acquisire informazioni preliminari sulle modalità di utilizzo dei proventi derivanti dagli studi con sponsor commerciale. Nella maggior parte dei casi non avviene invece una valutazione esplicita e mancano comunque linee di indirizzo che guidino nella formulazione dei pareri in merito.

Molte Aziende sanitarie si sono dotate di un regolamento aziendale che disciplina l'uso degli introiti. Di tali regolamenti i Comitati etici hanno preso atto senza essere stati coinvolti nella loro stesura.

L'esistenza di regolamenti aziendali non garantisce tuttavia comportamenti omogenei in quanto esiste una ampia variabilità tra le Aziende. Attualmente tra le varie Aziende esiste infatti variabilità tra la parte di retribuzione che riceve direttamente lo sperimentatore, la parte assegnata al reparto dello sperimentatore per il conseguente utilizzo a favore del reparto stesso con ricaduta per tutti i suoi operatori medici e non (aggiornamento, borse di studio, attrezzature, ecc.) e la parte che rimane a disposizione dell'Azienda nel suo insieme.

Diversi Comitati etici auspicano linee di indirizzo in merito, al fine di uniformare i comportamenti alla luce dei costi e dei profitti della ricerca, nell'ottica dell'appropriatezza delle modalità di utilizzo.

### ***Criticità specifiche***

- Eccessiva variabilità dei comportamenti tra le Aziende sostenuta da regolamenti aziendali molto disomogenei.
- Mancanza di linee di indirizzo per la valutazione da parte del Comitato etico della congruità dell'uso degli introiti.

### ***Proposte***

- Disposizione di linee di indirizzo regionali sulla destinazione degli introiti, alla luce dei costi e dei profitti della ricerca. In tali linee di indirizzo è opportuno che sia indicato che una parte di tali introiti venga destinata alla creazione del fondo per la ricerca indipendente, di cui al Decreto ministeriale 17 dicembre 2004.
- Disposizione di linee di indirizzo per la valutazione da parte del Comitato etico della congruità dell'uso degli introiti.

## **2.5. Convenzione fra Azienda sanitaria e sponsor**

### ***Presentazione sintetica della situazione esistente nei Comitati etici locali***

La bozza di convenzione fra l'Azienda sanitaria e lo sponsor è uno dei documenti richiesti dal Comitato etico ai fini dell'approvazione. Di norma, il documento viene valutato dapprima dalla Segreteria amministrativa che verifica e mette in evidenza che nella convenzione siano correttamente indicati alcuni elementi essenziali alla valutazione dello studio quali, ad esempio, tipologia e importo di prestazioni aggiuntive, numero di pazienti richiesto, Centri coinvolti, ecc.

Il documento viene poi presentato in seduta di Comitato da uno o più relatori membri del CE e viene analizzato in maniera più specifica, rivalutando essenzialmente i costi aggiuntivi (oggetto di interesse anche da parte del rappresentante aziendale), le questioni assicurative e la proprietà dei dati.

### ***Criticità specifiche***

#### *Fornitura dei farmaci e dei dispositivi in sperimentazione.*

Benché i farmaci e i dispositivi in sperimentazione debbano essere forniti, per legge, gratuitamente dalla Ditta promotrice insieme a tutti i materiali accessori non previsti dalla normale pratica clinica, la cosa non è sempre così automatica, soprattutto per quanto riguarda i dispositivi medici. Il Comitato etico deve farsi carico di rilevare queste anomalie, pretendendo che la fornitura gratuita di tali materiali sia sancita in un punto specifico della bozza di convenzione.

#### *Costi aggiuntivi*

Nel contratto relativo agli studi, *profit* o *no profit*, deve essere sempre specificato se la ricerca genera costi aggiuntivi e l'eventuale computo degli stessi, qualora l'indagine richieda analisi, indagini o procedure non facenti parte della normale prassi. Qualora negli studi spontanei/*no profit* sussistano tali costi aggiuntivi, è necessario che ne sia esplicitata la copertura. Sarà poi compito del Comitato etico, per gli studi spontanei non coperti, esprimere giudizio di validità sulla base dell'importanza del progetto, demandando all'Azienda la decisione o meno di provvedere alla copertura economica.

Il computo dei costi aggiuntivi è in genere ben gestito e specificato nei contratti degli studi con sponsor commerciale. Il problema può nascere dalle spese occulte, la cui valutazione da parte del Comitato etico richiede l'analisi simultanea del contratto e del protocollo, oltre ovviamente a un'esperienza specifica nella valutazione dei costi specifici.

### *Assicurazione*

Il documento di contratto assicurativo deve contenere i dati salienti dell'assicurazione e la specifica dei massimali garantiti per evento/per persona e dovrà essere conforme a quanto disposto dal Decreto ministeriale del 14 luglio 2009 sulle assicurazioni, "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali" che entrerà in vigore il 13 marzo 2010.

Ciò ha particolare rilievo per quelle Ditte che si avvalgono di polizze assicurative globali, riferite cioè a tutta l'attività di ricerca clinica svolta dalla Ditta stessa. A maggiore tutela del soggetto coinvolto nella sperimentazione, deve risultare sempre chiaro che la Ditta, specificatamente allo studio in questione, si assumerà tutte le responsabilità qualora l'entità del risarcimento dovuto per danni da sperimentazione sforasse i massimali garantiti dalla polizza assicurativa globale. Per ovvi motivi, è sempre preferibile analizzare la polizza assicurativa redatta in lingua italiana.

### *Sospensioni dello studio*

L'eventuale sospensione di uno studio clinico da parte del promotore è un evento che deve essere regolato in modo preciso, onde evitare che si trovino nel contratto condizioni del tipo: "La ditta xxx può sospendere lo studio in oggetto senza preavviso e senza dover fornire spiegazioni". La sospensione deve essere pre-avvisata e sempre e comunque debitamente motivata. Motivi validi di sospensione possono essere di natura tossicologica (effetti avversi) o quando le analisi interinali non mostrano alcun beneficio del trattamento. Viceversa è molto complessa la questione sulle interruzioni dovute a presunti benefici evidenziati dalle analisi *ad interim* (Bassler *et al.*, 2008; Montori *et al.*, 2005; Mueller *et al.*, 2007; Pocock *et al.*, 2005). Come regola generale, lo studio dovrebbe essere portato comunque a termine per poter valutare i reali benefici ed effetti avversi nei tempi previsti dal protocollo. Eventuali interruzioni "per beneficio" e gli specifici criteri per attuarle devono essere sempre e comunque previste nel protocollo originario ed esplicitate nella convezione. La validità ed eticità delle regole proposte devono essere oggetto di attenta valutazione da parte del Comitato etico.

Altro punto controverso su cui dovrebbe essere posta l'attenzione è se esiste la possibilità o il diritto dell'Azienda/Ospedale di ritirarsi da uno studio clinico iniziato.

### *Divulgazione dei risultati della sperimentazione*

È uno dei problemi centrali della sperimentazione commerciale, che emerge anche come punto specifico in tutti i contratti.

In linea di principio, il promotore, proprietario dei dati dalla sperimentazione, deve assumersi l'impegno di divulgare in ogni caso i risultati, indipendentemente dal fatto che siano stati raggiunti o meno gli obiettivi primari e secondari dello stesso. Se ciò è ovvio per gli studi osservazionali, non lo è altrettanto per gli studi di efficacia sui farmaci o sui dispositivi. Il promotore deve anche impegnarsi a comunicare i risultati globali allo sperimentatore a studio completato.

In linea con quanto riportato nella circolare ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002 del Ministero della salute e per ottemperare agli obblighi di trasparenza delle informazioni relative agli studi clinici, i risultati delle sperimentazioni devono essere collocati su un *database* opportunamente creato dal promotore, che contenga tutte le specifiche degli studi clinici in corso nel mondo e da esso sponsorizzati. I promotori si riservano in genere di "differire la divulgazione per brevi intervalli", in genere con la motivazione di vedere riconosciuto il tempo necessario per esercitare il diritto di brevettabilità delle scoperte derivanti dalla sperimentazione. Per completezza, è opportuno specificare nella convenzione anche la tempistica, e non lasciare all'indefinito il differimento della divulgazione.

### **Proposte**

- Il promotore deve garantire la fornitura gratuita del farmaco fino al termine della sperimentazione, come stabilito nel protocollo e a prescindere dal fatto che il farmaco sia nel frattempo approvato e reso disponibile sul mercato. Nel caso dei dispositivi, è indispensabile che questi vengano forniti gratuitamente dal promotore e dedicati allo studio in oggetto, con procedure di fornitura indipendenti dal normale approvvigionamento per l'attività clinica routinaria.
- Per gli studi con sponsor commerciale, deve essere sancito il diritto degli sperimentatori a utilizzare i dati della sperimentazione a scopo divulgativo in modo chiaro e senza clausole vessatorie, fermo restando il diritto del promotore alla proprietà intellettuale di quanto derivante dalla sperimentazione stessa.
- Il documento di intesa deve inoltre prevedere che gli sperimentatori siano informati tempestivamente dei risultati globali a conclusione dello studio. Non è sempre così ovvio che i risultati vengano divulgati tempestivamente e neppure che siano reperibili nell'Osservatorio.
- Debbono essere fissati dei punti precisi che regolino l'eventuale sospensione dello studio, onde evitare prese di posizioni unilaterali e poco trasparenti.
- L'Azienda sanitaria si deve impegnare a una tempistica rapida per le deliberazioni di autorizzazione degli studi.

## Scheda riassuntiva

### Cosa è stato rilevato dall'indagine

- Allo stato attuale, non esiste un modello standardizzato per l'istruttoria preliminare per fornire al Comitato etico gli elementi sintetici necessari per esprimere appieno il parere sulla sostenibilità economica e sulla compatibilità organizzativa degli studi e risulta una forte variabilità tra le varie realtà esaminate.
- Ai fini della valutazione della sostenibilità economica e della compatibilità organizzativa alcuni Comitati etici (tramite le Segreterie) hanno instaurato rapporti di collaborazione con uffici della Direzione aziendale quali la Struttura ricerca e innovazione e il Servizio controllo di gestione; tuttavia non sono chiarite in modo esplicito le rispettive competenze e il tipo di collaborazione è molto diversa da Azienda a Azienda.
- La valutazione economica da parte del Comitato etico spesso si limita ai costi per esami e/o prestazioni aggiuntive extra-routinari, mentre difficilmente avviene la contabilizzazione degli altri costi indotti dalla ricerca.
- Nella maggior parte dei casi nei CE non avviene una valutazione esplicita sugli introiti derivanti dalle sperimentazioni e mancano comunque linee di indirizzo che guidino nella formulazione dei pareri in merito. Molte Aziende sanitarie si sono dotate di un regolamento aziendale che disciplina l'uso degli introiti, tuttavia i Comitati etici hanno preso atto di tali regolamenti senza essere stati coinvolti nella loro stesura. L'esistenza dei regolamenti non garantisce comunque comportamenti omogenei a livello regionale in quanto esiste un'ampia variabilità tra le Aziende.
- La bozza di convenzione fra l'Azienda sanitaria e la Ditta promotrice/sponsor viene valutata dapprima dalla Segreteria amministrativa che verifica che nella convenzione siano correttamente indicati gli elementi essenziali. Il documento viene poi presentato in seduta di Comitato e viene analizzato in maniera più specifica, rivalutando essenzialmente i costi aggiuntivi, le questioni assicurative e la proprietà dei dati.

### Criticità (elementi emersi)

- Manca la definizione di requisiti minimi e di un modello di riferimento per la valutazione della sostenibilità economica e della compatibilità organizzativa degli studi. Spesso vengono considerati solo i costi di prestazioni/esami aggiuntivi trascurando altri costi indotti che invece possono incidere notevolmente sul costo totale dello studio.
- Nell'istruttoria economica e nella valutazione della compatibilità organizzativa non sono definite in modo univoco le competenze e i ruoli della Segreteria del Comitato etico e delle strutture aziendali.
- La valutazione della sostenibilità economica degli studi senza finanziamento (*no profit*) è particolarmente complessa e rappresenta una criticità.
- Eccessiva variabilità dei comportanti tra le Aziende sull'utilizzo degli introiti delle sperimentazioni, sostenuta da regolamenti aziendali molto disomogenei.

**Proposte operative**

(per l'avvio di azioni migliorative)

- Mancanza di linee di indirizzo per la valutazione da parte del Comitato etico della congruità dell'uso degli introiti.
- Non esiste a livello regionale un modello standard di bozza di convenzione per cui aspetti essenziali quali la proprietà dei dati, la pubblicazione dei risultati, alcuni aspetti assicurativi, le regole per la sospensione degli studi possono variare di volta in volta. Un punto controverso è se esiste la possibilità o il diritto dell'Azienda/Ospedale di ritirarsi da uno studio clinico iniziato.
- La sospensione anticipata degli studi "per beneficio" è un punto molto controverso che richiede la definizione di regole chiare e condivise
- I farmaci e i dispositivi in sperimentazione insieme a tutti i materiali accessori non previsti dalla normale pratica clinica non sempre vengono forniti gratuitamente dal promotore.
- Dopo l'approvazione da parte del Comitato etico, l'Azienda sanitaria talora impiega tempi eccessivi per l'autorizzazione dello studio.
- Devono essere rilevati e valutati per tutti gli studi - per gli aspetti sia di carattere economico che organizzativo – gli elementi relativi al personale, alla struttura, alle risorse aggiuntive necessarie, all'arruolamento dei pazienti (in particolare l'assenza di conflitto con i criteri di arruolamento di altri protocolli attivi), all'impatto della conduzione dello studio rispetto all'attività istituzionale, alla comunicazione/informazione fra le componenti professionali.
- Predisposizione a livello regionale dei requisiti minimi (tecnici e organizzativi) per la valutazione della congruità e compatibilità economica e dell'impatto organizzativo degli studi.
- È necessario definire i ruoli della Segreteria del Comitato Etico e delle strutture aziendali nella valutazione economica e relativa alla sostenibilità organizzativa ed esplicitare a livello di Direzione Aziendale un *iter* che preveda il coinvolgimento sia della Segreteria del CE, sia della componente aziendale nella fase di istruttoria propedeutica alla valutazione, in modo da fornire al momento della riunione collegiale del Comitato Etico tutti gli elementi necessari per una decisione ragionata.
- Predisposizione di linee di indirizzo regionali sulla destinazione degli introiti, alla luce dei costi e dei profitti della ricerca. In tali linee di indirizzo è opportuno che sia indicato che una parte di tali introiti venga destinata alla creazione del fondo per la ricerca indipendente.
- Predisposizione di linee di indirizzo per la valutazione della congruità dell'uso degli introiti derivanti dalle sperimentazioni da parte del Comitato etico.
- Nell'assicurazione sui danni derivanti dagli studi commerciali deve risultare sempre chiaro che la Ditta si assumerà tutte le responsabilità, qualora l'entità del risarcimento dovuto per danni da sperimentazione sforsasse i massimali garantiti dalla polizza assicurativa globale.

- L'eventuale sospensione di uno studio clinico da parte del promotore deve essere sempre debitamente motivata. Debbono essere fissati dei punti precisi che regolino l'eventuale sospensione dello studio, onde evitare prese di posizioni unilaterali e poco trasparenti. Particolare attenzione e regole condivise sono necessarie per le interruzioni "per beneficio".
- Il promotore, proprietario dei dati della sperimentazione, deve assumersi l'impegno di divulgare sempre i risultati, che gli obiettivi primari e secondari siano stati raggiunti o meno.
- Nella convezione deve essere indicato che a conclusione dello studio gli sperimentatori dei singoli centri siano subito informati dei risultati globali dello studio.
- Il promotore commerciale deve garantire la fornitura gratuita del farmaco fino al termine della sperimentazione, come stabilito nel protocollo e a prescindere dal fatto che il farmaco sia nel frattempo approvato e reso disponibile sul mercato. Nel caso dei dispositivi, è indispensabile che questi vengano forniti dal promotore commerciale e dedicati allo studio in oggetto, con procedure di fornitura indipendenti dal normale approvvigionamento per l'attività clinica routinaria.
- Per gli studi *profit*, deve essere sancito il diritto degli sperimentatori a utilizzare i dati della sperimentazione a scopo divulgativo in modo chiaro e senza clausole vessatorie, fermo restando il diritto del promotore alla proprietà intellettuale di quanto derivante dalla sperimentazione stessa.
- L'Azienda sanitaria si deve impegnare a una tempistica rapida per le deliberazioni di autorizzazione degli studi.





## **3. Il ruolo dei Comitati etici nella promozione e verifica dell'attività di ricerca**

### **3.1. Considerazioni generali**

L'attività dei Comitati etici è cambiata negli anni rispondendo alle indicazioni normative via via emanate. Con il Decreto ministeriale 12 giugno 2006 è stata rivista la composizione al fine di garantire all'organismo competenza nella valutazione di tutti i diversi aspetti degli studi esaminati. Parallelamente, la Segreteria del Comitato ha modificato le proprie attività per rispondere agli obblighi normativi che definiscono tempi di autorizzazione degli studi sempre più ristretti (entro 30-60 giorni), registrazione di tutti gli studi in un *database* nazionale (Osservatorio della sperimentazione clinica dei medicinali - OsSC) e più recentemente la informatizzazione di tutte - o quasi - le procedure di invio delle documentazioni relative ai protocolli di studio e dei conseguenti pareri. Questo processo ha attratto promotori anche stranieri ad avviare ricerche in Italia, venendo così a far crescere in misura sostanziale il numero delle sperimentazioni attive.

Per i prossimi anni sembrerebbero incentivate, oltre alle ricerche di fase II e III, anche le ricerche di fase I e/o con farmaci biotecnologici.

Non si parla solo di ricerca commerciale: sebbene le sperimentazioni delle multinazionali del farmaco costituiscano una parte rilevante dell'attività, l'Italia è il primo (e forse unico) Paese ad avere emanato un decreto (Decreto ministeriale 17 dicembre 2004) volto a incentivare la ricerca indipendente che metta a frutto le esperienze degli sperimentatori italiani nella ricerca di percorsi di cura di qualità per i pazienti. Tale decreto peraltro era stato emanato con l'intento di ridurre gli impedimenti di tipo organizzativo ed economico che il Decreto legislativo n. 211/2003 di recepimento della direttiva europea 2001/20/CE aveva apportato nella possibilità di condurre studi *no profit*. Infatti, anche in diversi articoli pubblicati su riviste internazionali come *Lancet* e *BMJ* (Morice, 2003; Hemminki *et al.*, 2006; Watson, 2003) era stata evidenziata la preoccupazione che la normativa introducesse sul piano delle procedure regolatorie adempimenti troppo stringenti e impraticabili da parte dei promotori non commerciali. Ovviamente però gli studi indipendenti devono rispondere anch'essi ai requisiti metodologici ed etici previsti per gli studi *profit* di medicinali. Le facilitazioni previste riguardano aspetti economici/organizzativi: esonero pagamenti degli oneri ai Comitati etici per la valutazione degli studi, copertura a carico delle Aziende sanitarie delle spese necessarie allo svolgimento della ricerca, copertura assicurativa ricompresa in quella aziendale presso cui viene condotta la ricerca.

Per sperimentazione clinica *no profit* va intesa una ricerca che non ha come obiettivo primario la commercializzazione di un nuovo prodotto, ma risponde all'esigenza di determinare, attraverso la ricerca, un miglioramento delle strategie assistenziali e dei processi di cura. In tal modo la ricerca diventa parte integrante dell'assistenza, con l'obiettivo di traslare nella pratica clinica i suoi risultati a beneficio dei pazienti.

Il decreto riconosce alla ricerca un ruolo centrale come parte integrante del processo di assistenza: viene definita una nuova visione della ricerca clinica, orientata al paziente e quindi non contrapposta alla pratica clinica, né in alternativa ad essa.

In questo processo il Comitato etico è chiamato a verificare, oltre agli aspetti etici e metodologici già menzionati, l'indipendenza del proponente e la rilevanza clinica.

L'indipendenza dello sponsor non significa in maniera esclusiva l'autofinanziamento economico, ma deve essere l'espressione della reale indipendenza nella stesura del protocollo, nella sua esecuzione, nella proprietà dei dati, nella non finalità di lucro. L'eventuale utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da case farmaceutiche o da terzi deve essere comunicato all'atto della richiesta di parere al CE e di autorizzazione all'autorità competente. L'utilizzo dei supporti o dei contributi non deve modificare i requisiti e le condizioni di indipendenza dello studio, né influenzare l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori.

Secondo l'art. 1, comma 2, lettera e) del Decreto ministeriale 17 dicembre 2004, è compito specifico del Comitato etico verificare la rilevanza o meno della sperimentazione in quanto finalizzata al miglioramento della pratica clinica e come tale parte integrante dell'assistenza sanitaria. Ciò è importante ai fini della ricaduta economica sul SSN: infatti, nel caso di sperimentazioni finalizzate al miglioramento della pratica clinica, le spese per i medicinali autorizzati all'immissione in commercio (AIC) e che sono previsti a carico del SSN, rimangono a carico dello stesso se utilizzati in pazienti partecipanti alle sperimentazioni rispondenti ai requisiti di cui all'art. 1. Come previsto dall'art. 2, comma 2, anche le eventuali spese aggiuntive, comprese quelle per il farmaco sperimentale, qualora non coperte da fondi di ricerca *ad hoc*, possono gravare sul fondo previsto dalle strutture sanitarie di cui all'art. 2, comma 3. Ai sensi dell'art. 6 invece, se le sperimentazioni rispondono ai requisiti dell'art. 1 ma non sono finalizzate al miglioramento della pratica clinica, rientrano comunque nel decreto in questione, tranne per il fatto che il farmaco erogato non deve essere a carico del Sistema sanitario e che tali ricerche non possono godere del fondo aziendale di cui all'art. 2, comma 3.

L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), istituita con la Legge n. 326 del 24 novembre 2003, è stata la prima Agenzia dei medicinali in Europa che ha fra i suoi compiti la promozione diretta della ricerca indipendente sui farmaci. L'esigenza nasce dal riconoscimento, sempre più frequentemente dibattuto all'interno del mondo scientifico internazionale, dell'importanza della ricerca indipendente in aree nelle quali, pur in presenza di ricadute di salute potenzialmente molto rilevanti, manca un sufficiente interesse di tipo commerciale. Il sostegno alla ricerca indipendente è realizzato attraverso la costituzione di un fondo finanziato da un contributo pari al 5% delle spese promozionali delle Aziende farmaceutiche. Il fondo viene destinato alla realizzazione di

ricerche sull'uso dei farmaci e in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra medicinali, tese a dimostrarne il valore terapeutico aggiunto, nonché a sperimentazioni su farmaci orfani e malattie rare. Ogni anno AIFA predispose un bando, rivolto alle strutture del SSN, agli Istituti di ricerca, alle Università e alle associazioni *no profit* sulle tematiche considerate prioritarie.

Nei primi quattro anni di attività (2005, 2006, 2007 e 2008) le tematiche oggetto dei bandi di ricerca sono state riconducibili ai seguenti argomenti:

- studi su farmaci orfani e malattie rare (non prevista per il bando 2008);
- confronto tra strategie terapeutiche per problemi ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN;
- studi sulla sicurezza dei farmaci e studi di valutazione di interventi di formazione e informazione con impatto sull'appropriatezza d'uso.

Le attività finalizzate all'individuazione delle tematiche sulle quali indire i bandi annuali di ricerca vengono condotte generalmente tra i mesi di gennaio e maggio, durante i quali la Commissione ricerca e sviluppo (CRS) procede con audizioni e con l'acquisizione di proposte. Nello stesso periodo, inoltre, tutti i ricercatori sono invitati a far pervenire all'AIFA i loro suggerimenti. Quindi la CRS procede con la formulazione definitiva dei temi di ricerca e con la successiva approvazione da parte del Consiglio di amministrazione. Anche sugli studi approvati nell'ambito dei bandi AIFA i Comitati etici sono chiamati ad esprimere il loro parere come per ogni altro studio *no profit*.

In questo panorama ciò che viene chiesto ai CE è competenza metodologica ed etica, ma anche rapidità nell'emissione dei pareri.

Relativamente all'attività di monitoraggio, questa consiste nell'attività di controllo e verifica dell'andamento dello studio, che operativamente può essere distinta nei seguenti punti:

- monitoraggio amministrativo: rilevamento dell'adesione dei pazienti allo studio e al suo andamento nel tempo;
- monitoraggio di sicurezza: rilevamento di particolari problemi di sicurezza per i pazienti;
- monitoraggio dei costi della ricerca: quale costo genera lo studio per la struttura sanitaria;
- monitoraggio attivo: verifica che lo studio sia condotto conformemente al protocollo e alle norme di buona pratica clinica.

Il monitoraggio è indicato tra gli obblighi dello sponsor promotore (punto 5.18 dell'Allegato 1 al Decreto ministeriale 15 luglio 1997) con lo scopo di garantire la sicurezza dei pazienti, il rispetto delle procedure e la bontà dei dati raccolti.

Il punto 3 del medesimo Allegato al Decreto che definisce composizione e responsabilità del Comitato etico indipendente, indica poi al punto 3.1.4: "Il Comitato deve periodicamente riesaminare ogni studio in corso a intervalli ritenuti appropriati per il

grado di rischio per i soggetti, comunque almeno una volta l'anno". Viene pertanto ufficialmente attribuito al CE un compito di monitoraggio amministrativo periodico e di sorveglianza per la sicurezza dei pazienti, senza però definire modalità operative.

Occorre inoltre ricordare che il Decreto ministeriale 17 dicembre 2004 precedentemente illustrato definisce nell'Allegato 1 che tra i requisiti per connotare una sperimentazione clinica ai sensi del Decreto stesso, devono essere presenti quelli per cui siano previste misure idonee per assicurare la qualità della loro esecuzione e dei dati prodotti; dette misure (fra le quali una forma di monitoraggio predefinita nel protocollo di ricerca, la cui estensione e tipologia deve essere commisurata all'obiettivo, finalità, complessità e caratteristiche della sperimentazione) possono essere:

- *ad hoc* per la sperimentazione;
- oppure previste dal sistema qualità della struttura per le sperimentazioni promosse dalla struttura medesima.

Peraltro, con una nota inviata nel mese di aprile 2008 alle Direzioni generali, ai responsabili dei Servizi farmaceutici, ai responsabili degli Uffici qualità e ai responsabili di sperimentazioni indipendenti (ma non ai Comitati etici), l'ufficio preposto alle ispezioni dell'AIFA comunicava di avere promosso un "Progetto AIFA per la qualità delle sperimentazioni *no profit*", riferendo che chi aveva partecipato ad alcune iniziative di formazione attivate in passato dall'AIFA stessa poteva far parte di *Clinical Trial Quality Team (QT)* dedicati alla ricerca che le Aziende sanitarie erano invitate a costituire al proprio interno.

Nel suddetto documento venivano anche esplicitate le attività da svolgere, i requisiti del QT e i profili formativi e professionali dei componenti.

In occasione anche di convegni (quali ad esempio il XXIX Congresso nazionale SIFO - ottobre 2008) attraverso il proprio portavoce l'AIFA ha riproposto con forza come "necessario" il progetto di costituzione dei QT nelle Aziende che partecipano a progetti-bandi AIFA. È stata comunque ribadita la netta separazione tra attività dei CE e l'esigenza di monitoraggio attivo degli studi clinici.

Il Decreto ministeriale 17 dicembre 2004 e l'iniziativa di AIFA di promuovere e finanziare la ricerca in aree strategiche negli ultimi anni hanno portato a un incremento progressivo degli studi indipendenti (rapporto AIFA 2008). Considerando anche soltanto gli studi con farmaci, ormai in Emilia-Romagna gli studi *no profit* superano il 40% (vedi *Figura 2.b*). Questi studi che non hanno il *data monitoring* da parte di uno sponsor commerciale rischiano di essere attivati senza prevedere espliciti criteri minimi di monitoraggio. Al Comitato etico spetta l'onere di verificare in sede di valutazione dello studio quali criteri vengono adottati per garantire l'aderenza alle procedure dello studio e la coerenza dei dati raccolti, consapevoli che per studi di piccole dimensioni ciò può costituire un aggravio economico poco sostenibile.

Oltre agli studi clinici *no profit*, questa riflessione potrebbe essere estesa anche agli studi osservazionali su farmaci, ai "programmi di accesso allargato" e ai protocolli di utilizzo a uso terapeutico e compassionevole di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica

(come da Decreto ministeriale 8 maggio 2003), per i quali, una volta approvati, il CE non riceve in seguito nessuna ulteriore informazione.

Un altro grosso tema relativo alla promozione e verifica dell'attività di ricerca riguarda il bisogno di supporto metodologico alla ricerca. Gli sperimentatori promotori di studi di ricerca spontanea *no profit* necessitano frequentemente di un supporto nell'elaborazione dei protocolli con particolare riguardo ai seguenti aspetti: disegno dello studio, analisi statistica, scrittura dell'informativa al paziente/consenso informato e aspetti amministrativi/*budget*. Tale bisogno, pur essendo generalizzato, si avverte ancora di più nelle Aziende USL con minore esperienza di ricerca. Il Comitato etico, organo valutativo a tutela del paziente, viene talora visto anche come possibile fonte di supporto allo sperimentatore e lo stesso CE e la sua Segreteria vengono interpellati per ricevere un contributo alla scrittura del protocollo. Spesso capita che dopo l'emissione di un parere negativo o sospensivo, i membri del Comitato etico o della Segreteria si trovino a dover rispondere a richieste di supporto. Questo genera un evidente conflitto di interesse poiché il CE diventa valutatore di se stesso. Per salvaguardare l'autonomia del Comitato, questo comportamento va disincentivato, delegando tale attività all'Infrastruttura ricerca e innovazione che le Aziende hanno o stanno costituendo al proprio interno o a livello di Area vasta (si rimanda anche a quanto detto nel *Paragrafo 1.2* sui rapporti tra CE e Direzione aziendale).

### **3.2. Gli studi *no profit***

#### ***Presentazione sintetica della situazione esistente nei Comitati etici locali***

Tutti i Comitati etici locali della regione hanno registrato negli ultimi anni un graduale ma continuo aumento del volume complessivo degli studi presentati e in particolare degli studi *no profit* (rapporto AIFA 2008).

Si tratta in gran parte di ricerche multicentriche promosse da vari promotori *no profit* come Fondazioni, Associazioni scientifiche, IRCCS, AO, Università, ecc., ma è crescente la quota di studi *no profit* finanziati nell'ambito di Bandi AIFA e anche il numero di progetti monocentrici nati all'interno della singola Azienda e da essa direttamente sostenuti.

Il Decreto ministeriale 17 dicembre 2004 è rivolto ai soli studi *no profit* interventistici con medicinali. Non sono oggetto della specifica normativa gli studi spontanei osservazionali e gli studi interventistici con dispositivo medico (DM) senza proponente industriale, per i quali esiste un vuoto normativo. Diversi Comitati etici hanno interpretato in modo esteso il Decreto ministeriale, concedendo le stesse agevolazioni a tutti gli studi *no profit*, non solo a quelli con farmaco. Questa interpretazione è tuttavia pericolosa in particolare per gli studi con DM, per i quali potrebbe essere utile prevedere un momento di confronto/discussione a livello regionale in quanto la quasi totalità degli studi presentati come osservazionali o come spontanei, in realtà si prefigurano come studi *post-marketing*. Tale differenza è di assoluta rilevanza in quanto la normativa per gli studi *post-marketing* con DM (assimilabili in un certo modo agli studi di fase IV dei medicinali) prevede che tutti gli

oneri finanziari connessi alla sperimentazione, compresa la fornitura gratuita dei DM, siano a carico del promotore. L'impatto economico di queste sperimentazioni risulta spesso importante (si pensi ad esempio agli studi *post-marketing* con stent medicati o con protesi ortopediche).

### **Criticità specifiche**

A quattro anni dall'emanazione del Decreto si possono oggi evidenziare le seguenti principali criticità.

- Indipendenza intellettuale: esistono molti protocolli di ricerca, presentati come *no profit*, in cui il proponente risulta essere una Fondazione o ente morale o Associazione/Società scientifica o di ricerca non a fini di lucro in cui, in modo più o meno palese, si può supporre che i veri promotori/finanziatori siano aziende farmaceutiche. Sono evidenti i vantaggi per lo sponsor commerciale/industriale ad utilizzare questa modalità, in quanto evita i costi che sarebbero richiesti nel caso di sperimentazioni *profit* (pagamento oneri al Comitato etico, contratto con l'Azienda sanitaria, assicurazione *ad hoc*, monitoraggio diretto sulla sperimentazione, compresa la farmacovigilanza) e si limita a fornire finanziamenti al promotore.
- Difficoltà nell'identificazione, tra gli studi presentati come *no profit*, di quelli effettivamente finalizzati al miglioramento della pratica clinica (proposte di sperimentazioni di cui all'art. 1), a cui quindi vanno applicate le facilitazioni economiche previste (eventuali spese aggiuntive, comprese quelle per il farmaco sperimentale a carico del fondo aziendale, non pagamento degli oneri al CE, assicurazione), rispetto a quelli *no profit* ma non finalizzati al miglioramento della pratica clinica (proposte di sperimentazioni di cui all'art. 6), a cui vanno applicate solo l'esenzione del pagamento degli oneri al Comitato etico e dell'assicurazione (che rimane quella aziendale). Ad esempio in campo onco-ematologico, in cui gli ambiti di incertezza nella pratica clinica sono ampi, vengono presentati anche studi di fase II come *no profit*, finalizzati al miglioramento della pratica clinica.
- Per gli studi *no profit* effettivamente spontanei, in particolare per i monocentrici, succede che promotore e sperimentatore coincidono e lo sperimentatore/promotore spesso si trova nella oggettiva difficoltà (per carenza di risorse e conoscenze) di strutturare un protocollo di ricerca idoneo dal punto di vista etico e metodologico; in questi casi lo sperimentatore/promotore dovrebbe trovare un utile supporto metodologico/organizzativo nelle strutture aziendali di ricerca e innovazione (locali o di Area vasta), mentre la Segreteria tecnico-scientifica del CE deve avere una funzione di supporto limitatamente alla corretta compilazione della modulistica per la presentazione del protocollo di ricerca all'esame del Comitato. Da questo punto di vista il recente Decreto ministeriale 21 dicembre 2007 "Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione e per la richiesta di parere al Comitato etico" ha peggiorato la situazione, vista la complessità delle procedure previste.

- Difficoltà nel valutare la congruità economica e la sostenibilità organizzativa degli studi. In particolare per gli studi che non hanno un finanziamento *ad hoc* o che hanno un finanziamento parziale, il CE e l'Azienda sanitaria devono valutare se il costo dello studio è sostenibile. Per la copertura delle eventuali spese aggiuntive - comprese quelle per il farmaco sperimentale, quando non utilizzato secondo quanto previsto nell'ambito dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le Aziende sanitarie dovrebbero istituire l'apposito fondo aziendale (secondo quanto previsto dal Decreto ministeriale 17 dicembre 2004). Ciò permetterebbe di evitare che tali costi ricadano sui *budget* dei dipartimenti ove vengono effettuate tali sperimentazioni.
- Ove siano esplicitati dei finanziamenti (come anche per i bandi AIFA), difficoltà di potere verificare la congruità degli stessi e la correttezza delle modalità proposte per il loro utilizzo, ad esempio per coprire i costi organizzativi, intesi anche come necessità di risorse umane (vedi contratti *ad hoc*), e non per i farmaci da utilizzare.
- Non esiste una normativa di riferimento precisa per gli studi spontanei osservazionali e per gli studi interventistici *no profit* senza l'impiego di farmaci (es. con dispositivi medici). Si suppone che esista una forte variabilità di comportamento in merito.

### **Proposte**

La Regione potrebbe coordinare una indagine conoscitiva per monitorare la situazione, in particolare analizzando l'eventuale variabilità di comportamenti tra singoli Comitati etici. Il questionario dovrebbe essere in grado di rilevare, almeno, i seguenti dati:

- elenco studi presentati al CE per l'approvazione in un dato periodo come *no profit*, suddiviso nelle tre categorie:
  - sperimentazioni interventistiche con medicinali, riportando per ognuna il numero EUDRACT (in modo da poter confrontare l'eventuale disomogeneità di comportamento a livello dei diversi CE);
  - sperimentazioni interventistiche senza medicinali (DM, radioterapia, ecc.);
  - elenco degli studi osservazionali presentati in un dato periodo ai CE per l'approvazione come *no profit*;
- n. degli studi approvati e quanti sono stati riconosciuti come *no profit* per ciascuna delle tre categorie sopra indicate;
- n. delle sperimentazioni riconosciute come finalizzate al miglioramento della pratica clinica (con oneri finanziari quindi a carico del SSN e/o delle Aziende sanitarie);
- tipologia del promotore, secondo le definizioni date dalla normativa all'art. 1 comma 2 punto a).

Si suggeriscono alcune strategie incentivanti.

Da parte delle Aziende sanitarie:

- istituzione del fondo aziendale *ad hoc* per le eventuali spese aggiuntive previste per gli studi *no profit*, riconosciuti come finalizzati al miglioramento della pratica clinica, comprese quelle per il farmaco sperimentale (qualora non venga utilizzato nell'ambito della autorizzazione all'immissione in commercio), così da non penalizzare il *budget* di reparto;
- effettiva implementazione a livello delle Aziende sanitarie dell'Infrastruttura ricerca e innovazione con funzioni anche di supporto per i clinici che vogliono proporre una ricerca spontanea;
- disseminazione dell'informazione relativa alla procedura necessaria per accedere al riconoscimento di crediti ECM per gli sperimentatori che progettano e/o partecipano a questi studi (come peraltro sarebbe previsto dalla normativa);
- individuazione di figure professionali aziendali dedicate al monitoraggio attivo della ricerca *no profit*.

Da parte dei Comitati etici:

- vigilare che non vengano riconosciute come *no profit* sperimentazioni che nascondono interessi di sponsor commerciali;
- sostenere gli studi *no profit* esentandoli dal pagamento della tariffa dovuta ai CE per l'analisi del protocollo, come previsto dalla normativa;
- incentivare lo svolgimento delle vere ricerche *no profit* con un atteggiamento collaborativo;
- merita qui una particolare menzione la priorità che dovrebbe essere accordata alla valutazione dei progetti finanziati attraverso il programma per la ricerca indipendente sui medicinali dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);
- è utile che nell'emissione di eventuali pareri sospensivi si cerchi di dettagliare i punti carenti in modo da favorire il promotore nell'attività di modifica del protocollo per renderlo rispondente ai requisiti etico-metodologici richiesti.

### **3.3. Monitoraggio degli studi**

#### ***Presentazione sintetica della situazione esistente nei Comitati etici locali***

Richiamata la definizione di "monitoraggio" riportata nell'Introduzione del Capitolo, si riassumono ancora una volta di seguito le funzioni che attengono a tale attività per poi analizzare per ciascuna di esse il risultato dell'indagine presso i Comitati etici:

- monitoraggio amministrativo: rilevamento dell'adesione dei pazienti allo studio e suo andamento nel tempo;
- monitoraggio di sicurezza: rilevamento di particolari problemi di sicurezza per i pazienti;



- monitoraggio dei costi della ricerca: qual è il costo generato dallo studio per la struttura;
- monitoraggio attivo: verifica che lo studio sia condotto conformemente al protocollo e alle norme di buona pratica clinica.

#### *Monitoraggio amministrativo*

Dall'analisi delle risposte fornite al questionario sottoposto dalla Regione Emilia-Romagna alle Segreterie dei Comitati etici emergono sufficienti indicazioni solo per quanto riguarda il monitoraggio amministrativo, condotto dalla quasi totalità delle strutture.

Ogni Segreteria di CE dispone di un proprio *database* che raccoglie informazioni amministrative e cliniche e che viene utilizzato anche come strumento per la gestione di un monitoraggio amministrativo sullo stato di avanzamento degli studi, consentendo di rispondere ad obblighi regolatori (osservatorio AIFA).

Questo processo è generalmente condotto dalla Segreteria (scientifica) del Comitato etico; in un solo caso il compito è trasferito ad altro ufficio (IDS - *Investigational Drug Service*) che si occupa di monitorare l'andamento degli studi clinici, inoltrando i dati di monitoraggio sia al CE che all'Azienda.

Per quanto riguarda le modalità, il monitoraggio può essere condotto sia attraverso una rilevazione periodica (es. annuale), sia con il flusso continuo di documentazione verso il CE da parte dello sperimentatore e promotore, come richiesto dalla normativa. Le informazioni raccolte consentono di fotografare la durata degli studi, il volume complessivo degli studi realmente attivi per ogni singola struttura, e di conteggiare il numero dei pazienti coinvolti così come di individuare studi chiusi senza essere mai stati attivati (criticità).

#### *Monitoraggio di sicurezza*

La quasi totalità dei Comitati dichiarano l'impossibilità di utilizzare le informazioni trasmesse "a valanga" sulla sicurezza dei farmaci impiegati e auspicano l'intervento dell'AIFA per rendere più razionale questo processo. La normativa vigente specifica infatti il flusso informativo degli eventi avversi; mancano tuttavia delle linee di indirizzo e delle modalità operative per valutare criticamente queste informazioni.

#### *Monitoraggio dei costi della ricerca*

Il monitoraggio degli aspetti economici degli studi clinici è generalmente affidato per le parti di competenza agli Uffici di ragioneria, *marketing* e controllo di gestione; in alcuni casi anche alla Segreteria di Comitato etico viene richiesta una rendicontazione economica degli studi e una contabilizzazione globale degli introiti. Particolare attenzione e competenza si richiede per la valutazione dei costi diretti e indiretti della ricerca (effettivo impegno del personale, prestazioni aggiuntive, ecc.) non sempre esplicitati né dagli sperimentatori né dai promotori e che, su vasta scala, potrebbero comportare problemi di allocazione delle risorse.

Particolare attenzione va data anche agli studi *no profit* in cui il costo dei farmaci utilizzati sia interamente a carico del SSN così come il costo di specifiche procedure incluse in protocollo. Il crescente numero di studi indipendenti pone un quesito di sostenibilità della ricerca e alcune - poche - Segreterie di Comitato etico si sono attrezzate per produrre in fase istruttoria anche un quadro economico esaustivo.

#### *Monitoraggio attivo*

Attualmente solo presso l'Azienda ospedaliero-universitaria Sant'Orsola-Malpighi di Bologna si esegue monitoraggio attivo degli studi indipendenti mediante l'*Investigational Drug Service* (IDS), struttura che ha ottenuto il riconoscimento di *Clinical Trial Quality Team* da parte dell'AIFA, di cui al progetto AIFA per la qualità delle sperimentazioni *no profit* (vedi *Introduzione* al presente Capitolo).

La struttura del suddetto Policlinico non è però legata al Comitato etico e nessun CE regionale ha attivato programmi di monitoraggio attivo.

#### **Criticità specifiche**

- Il monitoraggio degli eventi avversi trova enormi difficoltà di attuazione in quanto non esistono standard di analisi della mole di dati che arrivano attraverso lo specifico flusso informativo.
- Difficoltà nell'attuazione del monitoraggio amministrativo per i Comitati etici che hanno un elevato numero di studi attivi.
- Gli studi clinici *no profit* non garantiscono lo stesso livello di monitoraggio degli studi con sponsor commerciale, che si avvalgono di *monitor* dedicati sostenuti economicamente dallo sponsor stesso.
- Non sono sempre chiari e condivisi i ruoli del Comitato etico e del *Quality Team* aziendale relativamente al monitoraggio.

#### **Proposte**

- Necessità - a livello nazionale o regionale - di linee di indirizzo per l'analisi dei dati relativi agli eventi avversi.
- Valutazione del carico di lavoro necessario allo svolgimento delle attività di monitoraggio da parte dei Comitati etici e conseguente eventuale adeguamento delle risorse.
- Individuazione di figure professionali aziendali dedicate al monitoraggio della ricerca *no profit*.
- Definizione ed esplicitazione dei ruoli relativi al monitoraggio del Comitato etico e del *Quality Team* aziendale previsto da AIFA.

### **3.4. Il supporto metodologico alla ricerca**

#### ***Presentazione sintetica della situazione esistente nei Comitati etici locali***

Dall'analisi delle risposte al questionario, il supporto metodologico alla ricerca nelle diverse Aziende è svolto in alcuni casi dall'Infrastruttura ricerca e innovazione, ma in altri casi l'unico interlocutore possibile diventa il Comitato etico (sia la sua Segreteria, sia componenti del CE stesso). Inoltre, si evince un certo grado di confusione tra quello che deve essere il supporto alla corretta compilazione dei moduli per la presentazione della richiesta di parere al CE e il supporto metodologico alla stesura del protocollo stesso.

La situazione regionale è molto diversificata in questo contesto, andando da Comitati che hanno attivato forme più meno ufficializzate di sostegno ai ricercatori a Comitati che non si occupano per nulla di questo aspetto.

#### ***Criticità specifiche***

- Utilizzo improprio del CE e della sua Segreteria nel fornire supporto metodologico.
- Carezza di personale qualificato per rispondere alla complessità della stesura della parte metodologica dei protocolli di ricerca.
- Potenziale conflitto di interesse di chi svolge il doppio ruolo: componente CE e metodologo nell'ambito dell'Infrastruttura ricerca e innovazione aziendale.

#### ***Proposte***

- Per i singoli studi è opportuno distinguere due diverse funzioni che devono essere espletate da due diverse strutture rispondenti alle differenti finalità:
  - supporto metodologico a garanzia della qualità degli aspetti tecnici (disegno dello studio, analisi statistica, aspetti economici, ecc.) e dell'eticità della ricerca;
  - valutazione indipendente dell'eticità dello studio.
- Istituire in ogni Azienda/Area Vasta l'Infrastruttura per la ricerca e l'innovazione di supporto alla ricerca scientifica, che possa interagire con il Comitato etico nel rispetto della reciproca autonomia.
- Nel redigere il parere, il CE può indirizzare lo sperimentatore all'Infrastruttura ricerca e innovazione per un supporto metodologico.
- Quando un componente del CE abbia per qualche motivo supportato lo sperimentatore nella stesura del protocollo, il conflitto di interesse deve essere dichiarato in seduta e tale componente non deve essere presente durante la votazione
- La verifica della completezza della documentazione per la presentazione dello studio e l'eventuale aiuto allo sperimentatore alla corretta compilazione, è compito delle Segreterie dei CE, amministrative o scientifiche a seconda degli ambiti di competenza.

## Scheda riassuntiva

### Cosa è stato rilevato dall'indagine

- Tutti i Comitati etici regionali hanno registrato negli ultimi anni un aumento del volume complessivo degli studi presentati e in particolare degli studi *no profit* che richiedono un notevole impegno valutativo da parte dei CE.
- Solo gli studi *no profit* interventistici con farmaci sono normati in modo preciso.
- Monitoraggio amministrativo: è condotto dai CE con un apposito *database*. Fa eccezione l'Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna che ha trasferito il compito all'*Investigational Drug Service* (IDS) che effettua anche il monitoraggio attivo.
- Monitoraggio attivo: per gli studi indipendenti di fatto non viene svolto. Come detto fa eccezione l'Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna con l'IDS.
- Monitoraggio sulla sicurezza: le informazioni sulla sicurezza dei farmaci impiegati (SAE) sono trasmesse ai Comitati etici, ma sono di fatto inutilizzabili.
- Monitoraggio degli aspetti economici: è generalmente affidato per le parti di competenza agli Uffici di ragioneria, *marketing* e controllo di gestione; in alcuni casi anche alla Segreteria di Comitato etico viene richiesta una rendicontazione economica degli studi. La valutazione dei reali costi diretti e indiretti della ricerca è difficoltosa.
- Il supporto metodologico alla ricerca nelle diverse Aziende è svolto in alcuni casi dall'Infrastruttura per la ricerca e l'innovazione, ma in alcuni casi l'unico interlocutore possibile diventa il Comitato etico, con evidente conflitto di interessi. Tale situazione rispecchia la disomogeneità nelle diverse strutture sanitarie relativamente alla istituzione dell'Infrastruttura ricerca e innovazione
- Esiste una certa confusione tra quello che deve essere il supporto alla corretta compilazione dei moduli per la presentazione della richiesta di parere al Comitato etico e il supporto metodologico alla stesura del protocollo stesso.

### Criticità (elementi emersi)

- Indipendenza intellettuale dei proponenti gli studi *no profit*. Esistono molti protocolli di ricerca presentati come *no profit*, in cui si può supporre che dietro al proponente formalmente indipendente si celino in realtà aziende commerciali.
- Difficoltà nell'identificazione, tra gli studi presentati come *no profit*, di quelli effettivamente finalizzati al miglioramento della pratica clinica, a cui quindi applicare le ulteriori facilitazioni economiche previste dalla normativa.
- Il proponente di studi davvero spontanei spesso si trova nella oggettiva difficoltà (per carenza di risorse e conoscenze) di strutturare un protocollo di ricerca idoneo dal punto di vista etico e metodologico; tuttavia per evitare

evidenti conflitti di interesse il Comitato etico non può fornire supporto allo sperimentatore nella stesura del protocollo di ricerca.

- Esistono difficoltà specifiche degli studi *no profit* nella valutazione della congruità economica e della sostenibilità organizzativa
- Non esistendo una normativa di riferimento precisa per gli studi *no profit* osservazionali e per gli studi *no profit* interventistici senza l'impiego di farmaci, si suppone che esista una forte variabilità di comportamento in merito.
- Per tutte le sperimentazioni, il monitoraggio degli eventi avversi trova enormi difficoltà di attuazione in quanto non esistono standard di analisi della mole di dati che arrivano attraverso lo specifico flusso informativo.
- Difficoltà nell'attuazione del monitoraggio amministrativo per i Comitati etici che hanno un elevato numero di studi attivi.
- Gli studi clinici *no profit* non garantiscono lo stesso livello di monitoraggio degli studi con sponsor commerciale che si avvalgono di *monitor* dedicati sostenuti economicamente dallo sponsor stesso.
- Non sono sempre chiari e condivisi i ruoli del Comitato etico e del *Quality Team* aziendale (previsto da AIFA) relativamente al monitoraggio.
- Utilizzo improprio del Comitato etico e della sua Segreteria nel fornire supporto metodologico agli sperimentatori.
- Generale carenza di personale qualificato per rispondere alla complessità della stesura della parte metodologica dei protocolli di ricerca.
- Potenziale conflitto di interesse di chi svolge il doppio ruolo: di componente del Comitato etico e di metodologo nell'ambito dell'Infrastruttura ricerca e innovazione aziendale.

**Proposte operative**  
(per l'avvio di azioni migliorative)

A causa delle criticità specifiche relative agli studi *no profit* si propone che la Regione promuova un'indagine conoscitiva specifica sulla tematica tramite questionario da inviare ai Comitati etici per monitorare la situazione, in particolare analizzando l'eventuale variabilità di comportamenti tra singoli CE. Si rimanda al Paragrafo 3.2 di questo capitolo per i dettagli della proposta.

Al fine di incentivare la ricerca *no profit* si propongono le seguenti strategie:

- da parte delle Aziende sanitarie:
  - istituzione del fondo aziendale *ad hoc* per le eventuali spese aggiuntive previste per gli studi *no profit*, riconosciuti come finalizzati al miglioramento della pratica clinica, comprese quelle per il farmaco sperimentale, così da non penalizzare il *budget* di reparto (secondo quanto previsto dal Decreto ministeriale 17 dicembre 2004)
  - istituzione ed effettiva implementazione a livello delle Aziende sanitarie della struttura di ricerca e innovazione con funzioni anche di supporto per i clinici che vogliono proporre una ricerca spontanea

- rendere esplicita e conosciuta la procedura per potere accedere al riconoscimento di crediti ECM per gli sperimentatori che progettano e/o partecipano a questi studi (come peraltro sarebbe previsto dalla normativa)
- individuazione di figure professionali aziendali dedicate al monitoraggio attivo della ricerca *no profit*
- da parte dei Comitati etici:
  - vigilare che non vengano riconosciute come *no profit* sperimentazioni che nascondono interessi delle ditte farmaceutiche
  - sostenere gli studi *no profit* esentandoli dal pagamento della tariffa dovuta ai CE per l'analisi del protocollo, come previsto dalla normativa
  - incentivare lo svolgimento delle vere ricerche *no profit* con un atteggiamento collaborativo. È utile che nell'emissione di eventuali pareri sospensivi si cerchi di dettagliare i punti carenti in modo da favorire il promotore/sperimentatore nell'attività di modifica del protocollo per renderlo rispondente ai requisiti etico-metodologici richiesti

Per quanto concerne l'attività di monitoraggio delle sperimentazioni:

- si rileva la necessità - a livello nazionale o regionale - di linee di indirizzo per l'analisi dei dati relativi agli eventi avversi;
- si richiede la valutazione del carico di lavoro necessario allo svolgimento delle attività di monitoraggio da parte dei Comitati etici e il conseguente eventuale adeguamento delle risorse;
- si richiede la definizione ed esplicitazione dei ruoli relativi al monitoraggio del Comitato etico e del *Quality Team* aziendale previsto da AIFA.

Per quanto concerne l'attività di supporto metodologico alla ricerca:

- è necessario che la funzione di sostegno e supporto metodologico allo sperimentatore per la stesura del protocollo di studio sia nettamente separata dalla funzione di valutazione dello stesso: il Comitato etico o la sua Segreteria non possono pertanto dare supporto alla stesura del protocollo;
- a tal fine è necessario attivare in ogni Azienda/Area vasta l'Infrastruttura per la ricerca e l'innovazione di supporto alla ricerca scientifica, che possa interagire con il Comitato etico nel rispetto della reciproca autonomia. Nel redigere il parere, se necessario il CE può indirizzare lo sperimentatore all'Infrastruttura ricerca e innovazione per supporto metodologico;
- nel caso in cui un componente del CE abbia per qualche motivo supportato lo sperimentatore nella stesura del protocollo, il conflitto di interesse deve essere dichiarato in seduta e tale componente non deve essere presente durante la votazione;
- la verifica della completezza della documentazione per la presentazione dello studio e l'eventuale aiuto allo sperimentatore alla corretta compilazione, è compito delle Segreterie dei CE, amministrative o scientifiche a seconda degli ambiti di competenza.

## **Sezione III.**

# **Altre criticità nell'attività dei Comitati etici**

Si è ritenuto opportuno dedicare un capitolo a parte ad alcune tematiche che non sono state sviluppate nelle indagini conoscitive, ma che il Coordinamento ritiene importanti e meritevoli di un particolare approfondimento per l'impatto che esse hanno sull'attività delle Segreterie, dei Comitati etici e sul prodotto del loro lavoro.

Tra queste vanno ricordate:

- problematiche organizzative generali introdotte con il Decreto ministeriale 21 dicembre 2007
- studi con dispositivi medici
- variabilità dei giudizi tra Comitati etici e formazione dei componenti
- integrità della ricerca e prevenzione dei conflitti di interesse
- consenso informato

### **Problematiche organizzative generali introdotte con il Decreto ministeriale 21 dicembre 2007**

Il Decreto ministeriale 21 dicembre 2007 avente ad oggetto "Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato etico" costituisce uno dei decreti operativi del Decreto legislativo n. 211/2003 "Attuazione direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazione clinica dei medicinali per uso clinico". Con il Decreto ministeriale citato è stata introdotta in modo strutturato la modalità di inoltro dell'espressione del parere dei CE attraverso la compilazione *online* di schede disponibili per ciascuno studio all'interno dell'Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni cliniche di medicinali (OsSC) dell'AIFA.

Nel luglio 2008, tutti i Comitati etici si sono dovuti pertanto adeguare alle nuove procedure previste da questa normativa, che ha modificato in maniera sostanziale l'attività delle Segreterie dei CE portando da un lato all'armonizzazione dell'espressione dei pareri nella loro versione formale e dall'altro a un aumento del carico di lavoro spesso associato a un suo rallentamento per difficoltà intrinseche al sistema telematico predisposto.

Se da un lato, tale armonizzazione poteva essere auspicata, va sottolineato che l'applicazione della normativa è avvenuta senza una preliminare fase pilota che coinvolgesse all'inizio solo alcuni CE. La sua applicazione ufficiale e contemporanea su

tutto il territorio nazionale ha messo in difficoltà il sistema informatico verosimilmente ancora "immaturo". Le Segreterie dei Comitati etici hanno comunque tentato di fare fronte ai limiti espressi dal sistema informatico e al carico di lavoro indotto dall'introduzione della normativa stessa, che prevede che la valutazione preliminare della documentazione relativa agli studi proposti sia da effettuarsi in tempi decisamente ridotti (7 giorni dalla ricezione della documentazione da parte della Segreteria), entro cui peraltro è anche necessario informare il promotore di eventuali carenze. Inoltre, sono state assegnate precise responsabilità alla Segreteria del CE che rilascia il parere unico, in ordine alla verifica del corretto inserimento delle informazioni relative alle sperimentazioni nell'OsSC da parte dei promotori, garantendone in tal modo la convalida, e a ogni Segreteria di Comitato è dato l'obbligo di accertare che i promotori abbiano trasmesso all'Osservatorio le comunicazioni di avvio e conclusione della sperimentazione nel centro clinico di competenza.

A titolo di esempio, meritano di essere ricordate talune difficoltà, alcune delle quali sono rimaste irrisolte:

- impossibilità di trovare nel sistema informatico dell'OsSC la scheda relativa allo studio o all'emendamento valutato dal Comitato etico;
- impossibilità ad apporre sul parere la firma elettronica del Presidente del CE;
- difficoltà a rendere esaustiva la lista dei documenti esaminati e approvati;
- difficoltà nella gestione di eventuali errori di imputazione o compilazione da parte di promotore o Segreteria del CE.

Sintetizzando le difficoltà incontrate con l'introduzione della nuova normativa, si può affermare che la rigidità del sistema rende lenta la stesura di tutti i pareri sugli studi e degli emendamenti valutati nonostante l'armonizzazione dei *format* utilizzati.

Sicuramente l'AIFA e il CINECA, cui compete la gestione del sistema informatico dell'OsSC, sono stati fortemente sollecitati e impegnati, specialmente nei mesi successivi all'introduzione della normativa per ovviare ai limiti evidenziati dalla sua applicazione da parte delle Segreterie dei CE, dai promotori e dagli intermediatori della ricerca (*contract research organization* - CRO).

Nel quadro del progetto volto all'implementazione della trasmissione *online* dei pareri, l'AIFA ha attivato un tavolo tecnico cui partecipano, oltre a rappresentanti dell'industria e dell'AIFA stessa, anche le Segreterie di alcuni CE (per l'Emilia-Romagna, il Comitato etico del Sant'Orsola-Malpighi di Bologna). Tale tavolo offre l'occasione per segnalare e identificare problematiche e criticità associate all'introduzione del Decreto ministeriale, studiando le modalità per risolverle. In particolare, il gruppo si sta occupando anche delle modalità di *e-submission*, che andrà a sostituire definitivamente l'invio in parte cartaceo della documentazione inerente i protocolli di studio, attualmente ancora vigente.



### ***Criticità specifiche***

- Aumentato carico di lavoro per le Segreterie dei CE, sia per la tempistica da rispettare, sia per la compilazione *online* delle modulistica relativa ai pareri sui singoli protocolli di ricerca con medicinali e sugli emendamenti sostanziali.
- Mancanza di valore legale della trasmissione elettronica dei pareri: attualmente, dopo la trasmissione elettronica, viene comunque fatta la trasmissione cartacea.
- Perdita di tempo per l'impossibilità, a volte, di inserire i dati richiesti per l'espressione del parere.
- Complessa e poco chiara la modulistica da compilare in caso di parere unico.
- Impossibilità ad esprimere un parere sospeso su un emendamento sostanziale.

### ***Proposte***

- Dotare le Segreterie di strumenti e risorse utili a far fronte all'aumentato carico di lavoro indotto dall'entrata in vigore del Decreto ministeriale 21 dicembre 2007.
- Assicurare un rapporto continuo con l'AIFA per il monitoraggio e la registrazione delle difficoltà non risolte al fine di affrontare concretamente gli ostacoli. Tale rapporto di collaborazione potrebbe essere sostenuto anche a livello regionale.
- Permettere la firma elettronica e attribuire valore legale ai documenti elettronici.
- Prevedere la possibilità di espressione di parere sospeso tra i pareri possibili per la valutazione di un emendamento sostanziale.

## **Studi con dispositivi medici**

I CE si esprimono anche sui protocolli di ricerca clinica aventi come oggetto di indagine i dispositivi medici (DM). Nell'ambito di un programma di informazione rivolto ai componenti dei Comitati etici e finalizzato a fornire elementi utili all'attività di valutazione di sperimentazioni cliniche di dispositivi medici, il Ministero della salute ha acquistato e inviato ai Comitati etici, con Lettera del 4 marzo 2005 e Lettera del 14 dicembre 2005, alcune "norme tecniche armonizzate". Ai sensi della Direttiva 98/34/CE la "norma" è una "specificazione tecnica approvata da un organismo riconosciuto a svolgere attività normativa per applicazione ripetuta o continua, la cui osservazione non è obbligatoria". Le norme inviate ai CE sono "europee armonizzate", ovvero sono norme tecniche adottate, su mandato della Commissione europea, dai Comitati europei di normalizzazione CEN o CENELEC e talora riprendono norme internazionali (ISO o IEC). L'osservanza di tali norme conferisce la "presunzione di conformità" ai requisiti essenziali (ER) previsti dalle direttive comunitarie sui dispositivi medici.

La Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio n. 2007/47/CE del 5 settembre 2007, che entrerà in vigore nel 2010, ribadisce la necessità del parere dei Comitati etici sulle sperimentazioni cliniche con DM; tuttavia la composizione minima dei CE prevista dalla normativa è "farmaco-centrica", mentre i protocolli di ricerca clinica con DM presentano

caratteristiche peculiari e non sempre i Comitati posseggono al loro interno le conoscenze tecniche (es. ingegneria clinica) e normative per poterli esaminare in tutti i loro aspetti salienti.

Generalmente gli obiettivi di un'indagine clinica con DM possono essere così sintetizzati:

- verificare che in condizioni normali di utilizzazione clinica le prestazioni del dispositivo siano conformi a quelle dichiarate dal fabbricante;
- stabilire eventuali effetti collaterali indesiderati in condizioni normali di utilizzazione e valutare se questi ultimi rappresentano un rischio rispetto alle prestazioni assegnate al dispositivo (Allegato VII al Decreto legislativo n. 507/1992 e Allegato X al Decreto legislativo n. 46/1997).

Gli obiettivi quindi sono di verificare la rispondenza del DM in termini di efficacia (assoluta e non comparata), e soprattutto di sicurezza. Al contrario di quanto previsto nei protocolli di ricerca clinica con medicinali, non vi è l'obbligo da parte del fabbricante di proporre studi di confronto con altri DM (la migliore terapia disponibile).

Accade con una certa frequenza che studi clinici con DM *post-marketing* vengano presentati come osservazionali o spontanei, eludendo l'impegno previsto dalla normativa secondo cui i DM oggetto dello studio devono essere a completo carico dello sponsor commerciale e nessun costo legato al loro svolgimento deve ricadere sul SSN. Da qui la particolare attenzione nell'esaminare questa tipologia di studi da parte dei Comitati etici.

### ***Criticità specifiche***

- I CE non sempre posseggono al loro interno le conoscenze tecniche e normative per potere esaminare gli studi con DM in tutti i loro aspetti salienti.
- La normativa non prevede l'obbligo da parte del fabbricante di proporre studi di confronto con altri DM (la migliore terapia disponibile).
- Delicatezza e complessità del consenso informato nelle sperimentazioni con DM, in particolare per gli impiantabili e impiantabili attivi (es. nella sperimentazione chirurgica).
- Studi clinici con DM *post-marketing*, spesso presentati come osservazionali o spontanei.

### ***Proposte***

- Prevedere un aggiornamento/confronto/discussione a livello regionale su tale tematica per i componenti dei Comitati etici.
- Potrebbe inoltre essere opportuno istituzionalizzare, per lo meno nei CE che si trovano ad esaminare molti protocolli di ricerca con DM, il coinvolgimento di altre figure professionali (es. ingegneria clinica, clinici esperti del settore, ecc.).
- Promuovere studi che confrontino i DM con la migliore terapia disponibile, anche per poter rispettare quanto previsto dalle Dichiarazioni di Helsinki e Oviedo, che sono un riferimento per tutte le sperimentazioni cliniche.

## **Variabilità dei giudizi tra Comitati etici e formazione dei componenti**

La variabilità dei pareri dei singoli Comitati etici riguardo agli stessi protocolli di ricerca è vista, in particolare dai promotori industriali e dagli sperimentatori, come un limite dell'attuale situazione operativa. In effetti è difficilmente comprensibile come un protocollo di ricerca possa essere approvato da un CE e non approvato da un altro CE, a meno che il rifiuto non sia legato a problematiche di fattibilità locale.

Tale variabilità nei pareri espressi dai singoli CE in merito agli stessi protocolli di ricerca è stata oggetto di uno studio pilota condotto su un campione di protocolli esaminati da 5 o più CE operanti in regione (Favero *et al.*, 2007). I dati emersi dallo studio indicano come alla radice della variabilità di giudizio vi siano da un lato diversi "criteri impliciti" spesso adottati dai membri dei Comitati, dall'altro differenti prassi operative legate alle modalità di approvazione/revisione dei protocolli stessi che poco hanno a che vedere con questioni di sostanza. Tutto questo rimanda alla necessità di definire quale sia il numero di CE che devono esaminare uno stesso protocollo (questo è un tema particolarmente rilevante per gli studi multicentrici) e all'organizzazione di interventi di formazione che prevedano la condivisione di criteri operativi ispirati alla semplificazione, nel rispetto della tutela degli aspetti di eticità e scientificità sostanziale.

### ***Criticità specifiche***

- Assenza di coordinamento tra i CE in merito ai pareri espressi.
- La variabilità dei pareri dei singoli CE in merito agli stessi protocolli di ricerca è vista spesso come elemento esclusivamente negativo senza uno sforzo mirato a individuarne i determinanti che possono essere talvolta assolutamente legittimi.
- Difficoltà tra gli oneri richiesti dai diversi CE dell'Emilia-Romagna per la valutazione di studi ed emendamenti.
- Assenza di indirizzi e momenti di coordinamento circa la formazione dei componenti dei Comitati etici e delle loro Segreterie.

### ***Proposte***

- Considerare la proposta, auspicabilmente attraverso un'iniziativa nazionale promossa da AIFA, che per la valutazione di protocolli di ricerca multicentrici sia sufficiente il parere di un solo CE operante in regione, con relativa semplificazione e omogeneizzazione delle procedure contrattuali.
- Per protocolli che presentino particolari criticità di tipo metodologico e/o bioetico (es. studi di non inferiorità, studi con placebo, ecc.), definire linee guida di comportamento comuni tra Comitati etici condivise anche attraverso momenti formativi per i componenti dei CE stessi.
- Il costituendo Comitato etico regionale dovrà contribuire a definire le linee di indirizzo generali circa la formazione dei componenti dei CE e delle loro Segreterie.

## **Integrità della ricerca e prevenzione dei conflitti di interesse**

In generale, i temi dell'integrità e della trasparenza della ricerca, centrali nel dibattito interno alla comunità scientifica internazionale, non possono non rappresentare anche i due principi e vincoli generali cui i Comitati etici devono ispirarsi.

Fatta salva l'autonomia ideativa e progettuale del ricercatore, che detiene la responsabilità tecnico-scientifica di un'appropriata conduzione delle proprie attività di ricerca, vi sono responsabilità di vigilanza che sono diretta prerogativa dei CE, da esercitarsi in esplicita collaborazione con le Aziende sanitarie presso le quali operano.

Il DLgs 24 giugno 2003 n. 211 prevede espressamente che la conduzione di studi clinici debba essere autorizzata dal Direttore generale della struttura dove si svolge la sperimentazione, una volta acquisito il parere positivo del CE.

Il Direttore generale, quale legale rappresentante dell'Azienda, è titolare dei rapporti con i soggetti finanziatori di progetti/studi/analisi che coinvolgano direttamente o indirettamente pazienti, strutture, risorse, conoscenze aziendali, e la Direzione generale deve raccordarsi nel modo migliore con i Comitati etici per rendere adeguate le interazioni necessarie.

La recente delibera della Giunta regionale n. 1066/2009 sulla ricerca individua nel *Board* aziendale per la ricerca e l'innovazione (BARI) l'organismo che vigila sul potenziale impatto di carattere organizzativo, gestionale ed eventualmente anche etico, che tutte le iniziative di ricerca e innovazione possono avere sull'operatività dei servizi.

La costituzione dei *Board* aziendali permetterà, tra l'altro, di superare l'attuale separazione tra Direzione aziendale e CE determinata da un'eccessiva compartimentalizzazione delle funzioni e da una tendenza dei CE ad occuparsi, spesso in maniera quasi esclusiva, delle sperimentazioni cliniche a scapito della funzione di orientamento e consulenza sui temi di carattere bioetico che si incontrano localmente nell'attività assistenziale. Se da un lato infatti è vitale preservare l'autonomia dei CE, che devono poter svolgere la propria funzione di vigilanza e tutela dei diritti dei pazienti, dall'altro è essenziale che esista un luogo formale di raccordo tra Aziende e Comitati etici, anche perché non tutte le attività di ricerca e innovazione passano attraverso la valutazione dei CE.

### ***Criticità specifiche***

Alcune situazioni possono generare conflitti di interesse (sia di tipo finanziario che professionale), e dovrebbero pertanto essere considerate dal Comitato etico e dalle Direzioni aziendali.

- Il contratto tra l'Azienda sanitaria e il promotore non deve contenere clausole vincolanti il pieno e incondizionato uso dei risultati della ricerca (es. proprietà dei dati e conseguente possibile diritto di veto alla pubblicazione e diffusione dei dati da parte dei ricercatori responsabili, ecc).

- Quando un ricercatore ha contemporaneamente anche il ruolo di potenziale finanziatore della ricerca stessa in quanto responsabile di un'associazione scientifica *no profit* o di un ente che può procurare direttamente finanziamenti, si devono stabilire regole esplicite di incompatibilità.
- Dovrebbe essere evitata l'autorizzazione contemporanea di *trial* competitivi (cioè studi che reclutano le stesse categorie di pazienti) in quanto questo porta a situazioni nelle quali può prevalere il reclutamento dei pazienti nello studio che ha un maggiore finanziamento per paziente, indipendentemente dalla sua rilevanza scientifica. È un problema di particolare rilevanza quando alle sperimentazioni *no profit* (vedi studi finanziati dal programma di ricerca indipendente sul farmaco dell'AIFA) vengono contrapposte sperimentazioni commerciali che mettono a disposizione finanziamenti molti più cospicui.
- Si dovrebbe evitare che gli sperimentatori ricevano direttamente un compenso per la loro partecipazione agli studi clinici e andrebbero quindi contestualmente stabilite esplicite regole per l'utilizzo dei fondi derivanti dalle sperimentazioni a fini istituzionali e di supporto all'infrastruttura dipartimentale e/o aziendale per la conduzione della ricerca.

### **Proposte**

Il CE dovrebbe collaborare con la Direzione generale affinché vengano definite ed esplicitate le condizioni necessarie a:

- esplicitare, al fine di prevenirle, le condizioni che possono mettere a rischio l'integrità e trasparenza dell'attività di ricerca svolta all'interno delle Aziende sanitarie a causa del sussistere di condizioni di conflitto di interesse, effettivo o potenziale, di carattere sia professionale che economico;
- assicurare il rispetto dei principi di integrità della ricerca, trasparenza e proprietà intellettuale facendone crescere la conoscenza (e la consapevolezza) tra i professionisti e promuovendo in questo senso idonee iniziative, anche a carattere formativo, di sensibilizzazione e confronto.

Su questi temi si deve dare immediata attuazione a quanto già indicato nella delibera n. 1066/2009 e si devono stabilire linee di indirizzo condivise tra tutte le Aziende sanitarie della regione.

## **Consenso informato**

Quale ulteriore tematica da affrontare si suggerisce quella relativa al consenso informato e si riportano di seguito, a titolo di esempio, alcune criticità evidenziate dalla discussione interna ai Comitati etici della regione.

### ***Criticità specifiche***

- Nonostante la lunghezza dei fogli informativi, la parte relativa alla natura e agli obiettivi dello studio è spesso poco chiara. Chi legge, fatica a reperire le informazioni chiave per capire quale sia il reale obiettivo della ricerca e perché si richiede al paziente di parteciparvi. La parte relativa ai rischi è invece spesso sovradimensionata, con un eccesso di informazione e una considerazione del rischio in termini di meri effetti collaterali.
- Nel caso di studi rivolti a pazienti che versano in gravi condizioni cliniche, la tematica della prognosi non viene sollevata e, ove menzionata, lo è in termini meramente temporali, punto che andrebbe invece approfondito, in quanto riduttivo (non interpretabile unicamente in termini temporali).
- Le traduzioni dei moduli di consenso informato messi a punto negli studi multicentrici internazionali sono spesso inadeguate e contengono affermazioni talora errate o ipersemplicate rispetto al contesto culturale italiano. L'intervento migliorativo che a questo punto si rende necessario da parte dei Comitati etici comporta ulteriori ritardi nell'approvazione dei protocolli.
- Mancano prassi consolidate per quanto riguarda la verifica dell'effettiva comprensione delle informazioni da parte dei pazienti.

### ***Proposte***

- In merito ai moduli del consenso informato, i Comitati etici dovrebbero condividere criteri di valutazione mirati a garantire che tale documento sia redatto secondo la logica del coinvolgimento attivo del paziente e sia improntato a criteri di sinteticità (tutte le informazioni essenziali dovrebbero idealmente essere contenute in una pagina), trasparenza, chiarezza e rispetto dei valori del paziente.
- Nel caso di ricerche *no profit* è necessario prevedere una formazione specifica per le persone che lavorano alla stesura del consenso.

# Appendici





# Appendice 1.

## Normativa di riferimento

### Normativa relativa al Capitolo 1 della Sezione II "Rapporti tra Comitati etici e Aziende di riferimento"

#### Nazionale e internazionale

Decreto ministeriale 21 dicembre 2007	Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato etico
Decreto legislativo n. 200 6 novembre 2007	Attuazione della Direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali
Decreto ministeriale 12 maggio 2006	Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali
Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003	Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico
Decreto ministeriale 25 maggio 2000	Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali
Decreto ministeriale 15 luglio 1997	Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali (Linea guida EMEA CPMP/ICH/135/95)

#### Regionale

Delibera regionale n. 86 del 30 gennaio 2006	Direttiva alle Aziende sanitarie per l'adozione dell'Atto aziendale
Legge regionale n. 29 del 23 dicembre 2004	Norme generali sull'organizzazione e il funzionamento del Servizio sanitario regionale

## **Normativa relativa al Capitolo 2 della Sezione II "Aspetti organizzativi ed economici"**

### **Nazionale e internazionale**

Decreto ministeriale 14 luglio 2009	Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali
Decreto ministeriale 21 dicembre 2007	Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato etico
Decreto ministeriale 12 maggio 2006	Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali
Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003	Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico
Decreto ministeriale 15 luglio 1997	Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali (Linea guida EMEA CPMP/ICH/135/95)

## **Normativa relativa al Capitolo 3 della Sezione II "Promozione e verifica dell'attività di ricerca"**

### **Nazionale e internazionale**

Dichiarazione di Helsinki (2008)	59 <sup>th</sup> WMA General Assembly, Seoul, October 2008
Determinazione AIFA 20 marzo 2008	Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci
Decreto ministeriale 21/12/2007	Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato etico
Decreto legislativo n. 200 del 6 novembre 2007	Attuazione della Direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali
Decreto ministeriale 12 maggio 2006	Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali
Decreto ministeriale 17 dicembre 2004	Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte dell'assistenza sanitaria
Decreto legge 30 settembre 2003 (convertito, con modifiche, in Legge n. 326 del 24 novembre 2003)	Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici - art. 48 "Istituzione dell'Agenzia italiana del farmaco"
Decreto ministeriale 8 maggio 2003	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003	Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico
Art. 39 della Legge n. 39 dell'1 marzo 2002	Modifiche all'articolo 108 del Decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 230, nonché all'articolo 4 e all'allegato III del Decreto legislativo 26 maggio 2000, n. 187, di attuazione di direttive EURATOM in materia di radiazioni ionizzanti
DPR n. 439 del 21 settembre 2001	Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali
Decreto ministeriale 30 maggio 2001	Accertamenti ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica clinica

Circolare ministeriale n. 16 del 12 ottobre 1999	Irregolarità nelle procedure autorizzative e nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
Decreto legislativo n. 229 del 19 giugno 1999	Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'articolo 1 della Legge 30 novembre 1998, n. 419 (Riforma sanitaria ter)
Decreto ministeriale 18 maggio 1998	Recante modalità per l'esenzione dagli accertamenti, di cui al DPR n. 754 del 21 settembre 1994, sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche
Decreto ministeriale 15 luglio 1997	Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali (Linea guida EMEA CPMP/ICH/135/95)

### **Regionale**

Delibera regionale n. 86 del 30 gennaio 2006	Direttiva alle Aziende sanitarie per l'adozione dell'Atto aziendale
Legge regionale n. 29 del 23 dicembre 2004	Norme generali sull'organizzazione e il funzionamento del Servizio sanitario regionale

## Normativa relativa alla Sezione III

### Nazionale e internazionale

Dichiarazione di Helsinki	59 <sup>th</sup> WMA General Assembly, Seoul, October 2008
Decreto ministeriale 21 dicembre 2007	Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato etico
Circolare ministeriale 5 dicembre 2007	Modalità di presentazione della documentazione per l'inoltro al Ministero della salute di notifiche di indagini cliniche dei dispositivi medici e chiarimenti in merito alla nota ministeriale del 26 febbraio 2007 concernente sperimentazioni cliniche dei dispositivi medici <i>post-marketing</i>
Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio 2007/47/CE del 5 settembre 2007	Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio che modifica la Direttiva 90/385/CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, la Direttiva 93/42/CEE del Consiglio concernente i dispositivi medici, e la Direttiva 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi
Circolare ministeriale 26 febbraio 2007	Procedure amministrative relative allo svolgimento di indagini cliniche con Decreto ministeriale marcati CE
Decreto ministeriale 12 maggio 2006	Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche
Decreto ministeriale 2 agosto 2005	Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici
Norme tecniche armonizzate UNI EN 540	Valutazione clinica dei dispositivi medici per uso umano, 02/1995
UNI EN ISO 14155-1: 2005	Clinical investigation of medical devices for human subjects. General requirements, novembre 2005
UNI EN ISO 14155-2: 2004	Clinical investigation of medical devices for human subjects. Clinical investigation plans, dicembre 2004
Decreto ministeriale 17 dicembre 2004	Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte dell'assistenza sanitaria
Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003	Attuazione Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazione clinica dei medicinali per uso clinico

Legge 28 marzo 2001 n. 145 di ratifica della Convenzione di Oviedo del 4 aprile 1997	Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997, nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani
Decreto ministeriale 15 luglio 1997	Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali (Linea guida EMEA CPMP/ICH/135/95)
Convenzione di Oviedo del 4 aprile 1997	Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina
Decreto legislativo n. 46 del 24 febbraio 1997	Attuazione della Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici
Decreto legislativo n. 507 del 14 dicembre 1992	Attuazione della Direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi

## **Appendice 2.**

### **Nota sulla metodologia utilizzata**

Questo documento prende spunto da un'indagine condotta nel corso del 2008 all'interno dei Comitati etici operanti in Emilia-Romagna mirata a individuare le maggiori criticità concettuali e operative.

A partire dal mese di luglio 2009 è stata condotta una consultazione allargata in tutti i CE, ai quali è stato chiesto di discutere il documento in seduta plenaria facendo pervenire all'Agenzia sanitaria e sociale regionale tutte le osservazioni e i suggerimenti utili alla messa a punto finale del documento stesso.

Il presente documento, redatto dall'Agenzia sanitaria e sociale regionale, è frutto del contributo di tutti i CE locali.

La raccolta dei dati nelle indagini del 2008 è avvenuta tramite i seguenti strumenti:

- un questionario sulle relazioni tra Comitati etici e Aziende sanitarie
- un questionario sulla composizione e sull'attività dei CE
- due *flowchart* con il processo di valutazione degli studi *profit* e *no profit*

#### ***Questionario sulle relazioni tra Comitati etici e Aziende sanitarie***

Il questionario ha indagato alcuni aspetti del rapporto Comitato etico/Direzioni sanitarie che, dai risultati di un'indagine preliminare, sono stati ritenuti meritevoli di approfondimento. La compilazione è stata effettuata da parte dei Comitati etici con la collaborazione, ove necessario, delle Direzioni sanitarie che sono state informate dello svolgimento dell'indagine.

#### ***Questionario sulla composizione e sull'attività dei CE***

Compilato a cura delle Segreterie dei CE, ha analizzato in dettaglio la composizione del Comitato stesso, della sua Segreteria e l'attività del CE in termini di studi valutati nel corso del 2008, suddivisi per tipologia.

#### ***Flowchart***

È stato inviato ai Comitati etici un documento che riassumeva tramite due diagrammi di flusso (uno per le ricerche con sponsor commerciale e uno per gli studi *no profit*) il processo che, idealmente, dovrebbe effettuare un protocollo di ricerca dal momento della sua stesura fino a quello della conclusione della ricerca stessa, passando attraverso le fasi di valutazione e approvazione. È quindi stato chiesto ai Comitati etici e alle Aziende sanitarie di redigere un breve documento che, partendo dagli *step* indicati nella colonna

di sinistra, indicasse per ciascun passo le modalità con cui Aziende e Comitati etici (e loro Segreterie) si rapportano e le eventuali criticità, tenendo anche conto della nuova organizzazione che vede la presenza di Comitati etici interaziendali.

Nelle pagine seguenti sono riportati integralmente i tre strumenti.



## Questionario sulle relazioni tra Comitati etici e Aziende sanitarie

### 1. Autonomia del Comitato etico

1.1 Esplicitare quali sono gli elementi essenziali per garantire la **collaborazione istituzionale** tra CE e Aziende di riferimento

1.2 Il CE ha una **Segreteria scientifica** (SS)?

**Se sì, indicare:**

- quali funzioni svolge
- come è composta, chi fornisce il personale e come è organizzata
- le specifiche criticità nei CE interaziendali

### 2. Collaborazione tra CE, Infrastruttura aziendale per la ricerca e l'innovazione e Direzioni aziendali

2.1 Esplicitare su quali tipi di attività vi è una collaborazione tra **CE, Infrastruttura aziendale per la ricerca e l'innovazione e Direzioni aziendali**

2.2 Descrivere dettagliatamente l'**iter aziendale** di presentazione, valutazione, approvazione, autorizzazione dei progetti di ricerca

2.3 Ai fini della valutazione del protocollo da parte del CE e della valutazione/autorizzazione da parte dell'Azienda, indicare se vi sono **documenti e modulistica in comune** e indicare per essi il grado di **congruità**

2.4 Raccogliere informazioni su esistenza o meno di criteri espliciti per decidere **quali progetti passano alla valutazione dal CE** e quali no

2.5 Il Comitato etico ha un qualche ruolo (es. sostegno metodologico, sensibilizzazione della Direzione aziendale al problema, ecc.) per la **ricerca indipendente** che si svolge a livello aziendale?

### 3. Valutazione in merito ad aspetti economici e organizzativi

3.1 Descrivere quale è il ruolo del CE (e il grado desiderato di integrazione con l'Azienda di riferimento) nella valutazione della **congruità e compatibilità economica** e organizzativa di uno studio

3.2 Descrivere il ruolo del CE nella valutazione dell'**appropriatezza delle modalità di utilizzo dei fondi per gli studi sponsorizzati** (vale solo il regolamento aziendale, se esiste?, deve esserci un pronunciamento specifico del CE all'atto della valutazione del protocollo?).

#### **4. Sostenibilità economica e organizzativa del CE**

- 4.1 Descrivere in che misura la/le Aziende di riferimento partecipano alla **sostenibilità economica e organizzativa** delle attività del CE
- 4.2 Descrivere quali **risorse** il CE riceve dalla/e Azienda/e di riferimento

#### **5. Altre tematiche emerse durante la discussione**

Le seguenti tematiche, pur non essendo state inserite nel questionario preliminare, sono emerse come meritevoli di approfondimento durante gli incontri del gruppo di lavoro:

- Delega al CE della valutazione dei protocolli da parte della Autorità competente come da Decreto ministeriale 21 dicembre 2007
- Gestione degli emendamenti dei protocolli
- Gestione delle reazioni avverse
- Rendicontazione economica dei farmaci acquistati dall'Azienda USL/ospedaliera
- Relazioni con le *contract research organizations* (CRO)

Descrivere brevemente, per ciascuna di esse, eventuali criticità nella relazione con l'Azienda sanitaria.

## Questionario sulla composizione e sull'attività dei CE

**DATA:** .....

**DENOMINAZIONE COMITATO ETICO:** .....

### COMPOSIZIONE COMITATO ETICO

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

N. totale membri	n. [ ]
di cui:	
Clinici (specificare l'area di competenza)	n. [ ]
.....	
.....	
.....	
Biostatistico	n. [ ]
Farmacista	n. [ ]
Farmacologo	n. [ ]
Direttore Sanitario	n. [ ]
Esperto in materia giuridica	n. [ ]
Medico legale	n. [ ]
Medico di Medicina Generale	n. [ ]
Bioeticista	n. [ ]
Infermieri	n. [ ]
Rappresentanti di associazioni di volontariato/pazienti	n. [ ]
Altro (specificare)	n. [ ]
.....	

### Personale dedicato alle attività di segreteria del CE

N. totale membri	n. [ ]
Farmacisti	unità[ ] ore settimanali [ ]
.....	
.....	
.....	
Personale amministrativo (indicare qualifica .....	unità[ ] ore settimanali [ ]
.....	
.....	
.....	
Altro (specificare) .....	unità[ ] ore settimanali [ ]
.....	

*Nota: per ciascuna unità indicare le ore settimanali: se ad es. sono assegnati alla segreteria due farmacisti uno per 15 ore e l'altro per 30 ore settimanali riportare due righe, una e per farmacista.*

Elencare eventuali membri della segreteria facenti parte anche del Comitato etico:

.....  
.....

### **ATTIVITÀ COMITATO ETICO (2008)**

Protocolli valutati n. [ ] di cui profit n. [ ] no profit n. [ ]  
di cui:

Sperimentazioni cliniche interventistiche:

con farmaci n. [ ] di cui profit n. [ ] no profit n. [ ]

con DM n. [ ]

senza farmaci n. [ ]

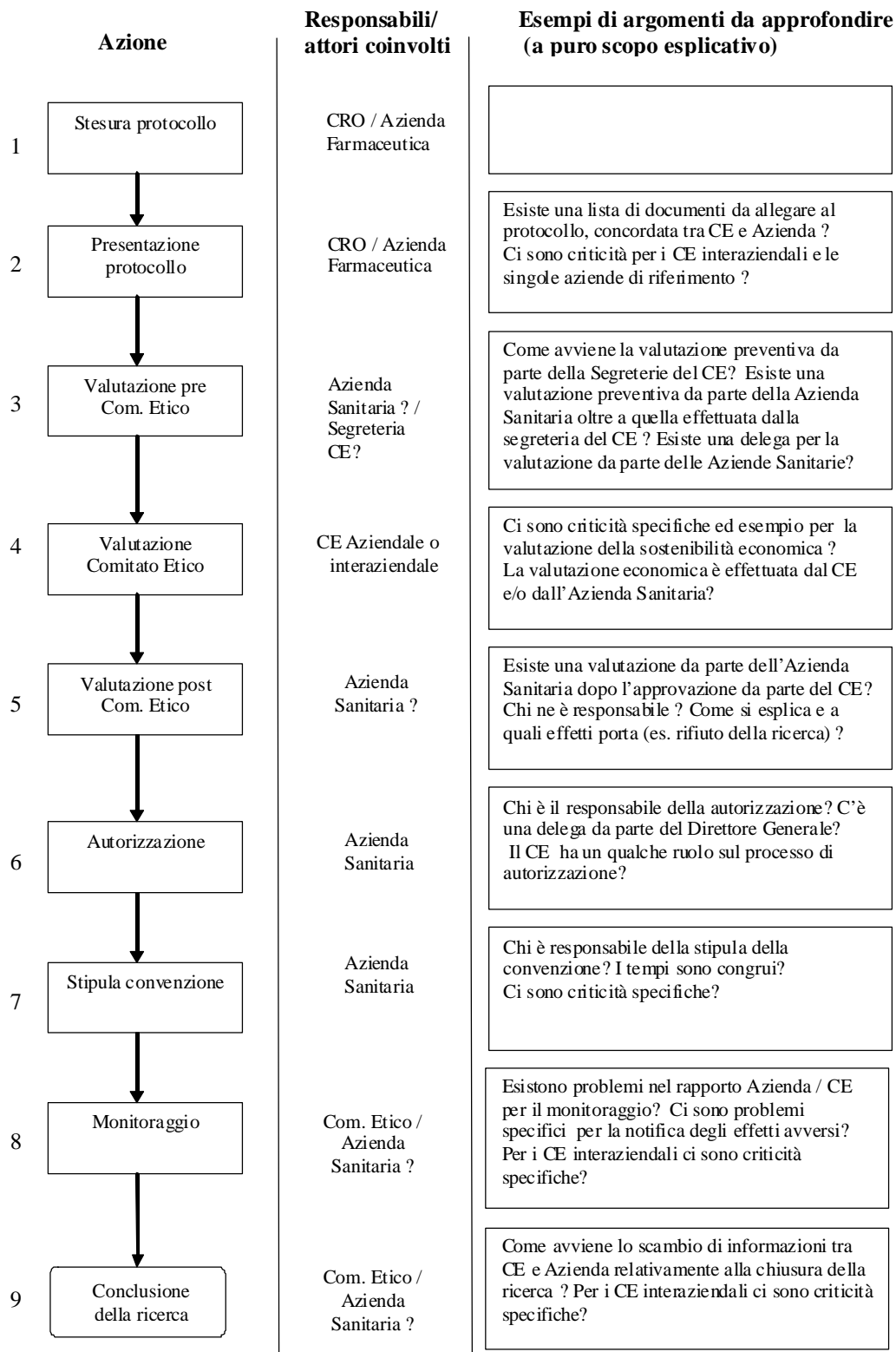
di farmacogenetica e farmaco genomica n. [ ]

Studi osservazionali n. [ ]

Usi compassionevoli/accessi allargati (DL 08/05/2003) n. [ ]

## Flowchart con il processo di valutazione degli studi profit e no profit

### Processo della Ricerca – Protocolli di ricerca con sponsor commerciale



## Processo della Ricerca – Protocolli di ricerca “no profit”/indipendente

Azione	Responsabili/ attori coinvolti	Esempi di argomenti da approfondire (a puro scopo esplicativo)
1 Stesura protocollo	Ricercatore	Esiste una struttura/gruppo di supporto metodologico alla stesura del protocollo? A chi fa capo? Ci sono “linee guida” condivise per la stesura?
2 Presentazione protocollo	Ricercatore	Esiste una lista di documentazione necessaria da allegare al protocollo concordata tra CE e Azienda ? Come viene deciso che il protocollo è davvero “no profit” ? Ci sono criticità nei CE interaziendali ?
3 Valutazione pre Com. Etico	Azienda Sanitaria ? / Segreteria CE?	Come avviene la valutazione preventiva da parte della Segreteria del CE? Esiste una valutazione preventiva da parte della Azienda Sanitaria oltre a quella effettuata dalla segreteria del CE ? Esiste una delega per la valutazione da parte delle Aziende Sanitarie?
4 Valutazione Comitato Etico	CE Aziendale o interaziendale	Ci sono criticità specifiche ed esempio per la valutazione della sostenibilità economica ? La valutazione economica è effettuata dal CE e/o dall' Azienda Sanitaria?
5 Valutazione post Com. Etico	Azienda Sanitaria ?	Esiste una valutazione da parte dell' Azienda Sanitaria dopo l' approvazione da parte del CE? Chi ne è responsabile ? Come si esplica e a quali effetti porta (es. rifiuto della ricerca) ?
6 Autorizzazione	Azienda Sanitaria	Chi è il responsabile della autorizzazione? C'è una delega da parte del Direttore Generale? Il CE ha un qualche ruolo sul processo di autorizzazione?
7 Stipula convenzione	Azienda Sanitaria	Chi è responsabile della stipula della convenzione? I tempi sono congrui? Ci sono criticità specifiche?
8 Monitoraggio	Com. Etico / Azienda Sanitaria ?	Esistono problemi nel rapporto Azienda / CE per il monitoraggio? Ci sono problemi specifici per la notifica degli effetti avversi? Per i CE interaziendali ci sono criticità specifiche?
9 Conclusione della ricerca	Com. Etico / Azienda Sanitaria ?	Come avviene lo scambio di informazioni tra CE e Azienda relativamente alla chiusura della ricerca ? Per i CE interaziendali ci sono criticità specifiche?

# Bibliografia essenziale

- Agenzia italiana del farmaco (AIFA) - Osservatorio nazionale sperimentazione clinica. *La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 7° Rapporto nazionale*. 2008.
- Agenzia italiana del farmaco (AIFA) - Osservatorio nazionale sperimentazione clinica. *La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 8° Rapporto nazionale*. 2009.
- Agenzia italiana del farmaco (AIFA). *Rapporto sull'organizzazione della ricerca indipendente sui farmaci promossa dall'AIFA nel triennio 2005-2007*. Settembre 2008.
- Agenzia sanitaria e sociale regionale - Regione Emilia-Romagna. *I Comitati etici in Emilia-Romagna. Un ruolo fondamentale nella tutela della trasparenza e integrità della ricerca*. L'informazione in pillole n. 32/2006. Disponibile su internet [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_pillole/pill032.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_pillole/pill032.htm)
- Agenzia sanitaria e sociale regionale - Regione Emilia-Romagna. *Programma Ricerca e innovazione PRI E-R*.  
Sito internet [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier.htm)
- Angell M. Industry sponsored clinical research: a broken system. *JAMA*, 300: 1069-1071, 2008
- Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med*, 342 (20): 1516-1518, 2000.
- Bassler D., Montori V.M., Briel M., Glasziou P., Guyatt G. Early stopping of randomized clinical trials for overt efficacy is problematic. *J Clin Epidemiol*, 61 (3): 241-246, 2008.
- Bonacini I., Liberati A. I Comitati etici in Regione Emilia-Romagna: i risultati di un'indagine conoscitiva e le prospettive per un maggiore coordinamento. *Giornale italiano di farmacia clinica*, 19 (1): 46-55, 2005.
- Chalmers I., Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*, 374 (9683): 86-89, 2009.
- Dal-Ré R., Pedromingo A., Morejón E., Luque I. Ensayos clínicos multicéntricos: grado de homogeneidad en la revisión ético-científica realizada por los comités éticos de investigación clínica. *Med Clin (Barc)*, 125 (9): 335-340, 2005.
- Dal-Ré R., Pedromingo A., Morejón E., Ortega R. Nature and extent of changes in the patient's information sheets of international multicentre clinical trials as requested by Spanish Research Ethics Committees. *Med Clin (Barc)*, 123 (20): 770-774, 2004.
- Davidoff F., De Angelis C.D., Drazen J.M., Hoey J., Højgaard L., Horton R., Kotzin S., Nicholls M.G., Nylenna M., Overbeke A.J.P.M., Sox H.C., Van Der Weyden M.B., Wilkes M.S. Sponsorship, authorship and accountability. *N Engl J Med*, 345: 825-827, 2001.
- Dawson A.J., Yentis S.M. Contesting the science/ethics distinction in the review of clinical research. *J Med Ethics*, 33 (3): 165-167, Review, 2007.
- Edwards S., Ascroft R., Kirchin S.S. Research Ethics Committee: differences and moral judgments. *Bioethics*, 18: 408-427, 2004.

- Emanuel E.J. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. 2008.
- Emanuel J.E., Wendler D., Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? *JAMA*, 283 (20): 2701-2711, 2000.
- Favero L., Magrini N., Magnano L., Bonacini I., Liberati A. La valutazione dei protocolli degli studi clinici in cinque Comitati Etici della Regione Emilia-Romagna: variabilità di pareri o differenti approcci? *Giornale italiano di farmacia clinica*, 21 (2): 110-117, 2007.
- Garattini S., Bertele V., Li Bassi L. How can Research Ethics Committee protect patients better. *Br Med J*, 326: 1199-1121, 2003.
- Garattini S., Liberati A. The risk of bias by omitted research. *Br Med J*, 321: 845-846, 2000.
- Gold J.L., Dewa C.S. Institutional Review Boards and Multisite Studies in Health Services Research: Is There a Better Way? *HSR: Health Services Research*, 40 (1): 291-308, 2005.
- Greenea S.M., Geigerb A.M. A review finds that multicenter studies face substantial challenges but strategies exist to achieve Institutional Review Board approval. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59: 784-790, 2006.
- Hébert P., Saginur R. Research ethics review: Do it once and do it well (editorial). *CMAJ*, 180 (6): 597, 2009.
- Hemminki A., Kellokumpu-Lehtinen P.L. Harmful impact of EU clinical trials directive. *BMJ*, 332 (7540): 501-502, 2006.
- Liberati A. I Comitati Etici nell'era della Evidence based Medicine. In Liberati A. (a cura di). *Etica, Conoscenza e Sanità: tra ragione e passione*. Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2005, pp. 353-377.
- Marsico G. *La sperimentazione umana. Diritti violati/diritti condivisi*. FrancoAngeli, Roma, 2007.
- McGuinness S. Research ethics committees: the role of ethics in a regulatory authority. *J Med Ethics*, 34: 695-700, 2008.
- Montori V.M., Devereaux P.J., Adhikari N.K.J., Burns K.E.A., Eggert C.H., Briel M., Lacchetti C., Leung T.W., Darling E., Bryant D.M., Bucher H.C., Schunemann H.J., Meade M.O., Cook D.J., Erwin P.J., Sood A., Sood R., Lo B., Thompson C.A., Zhou Q., Mills E., Guyatt G.H. Randomized Trials Stopped Early for Benefit: A Systematic Review. *JAMA*, 294 (17): 2203-2209, 2005..
- Morice A.H. The death of academic clinical trials. *Lancet*, 361 (9368): 1568, 2003.
- Mueller P.S., Montori V.M., Bassler D., Koenig B.A., Guyatt G.H. Ethical issues in stopping randomized trials early because of apparent benefit. *Ann Intern Med*, 146 (12): 878-881, 2007.
- Pocock S.J. When (Not) to Stop a Clinical Trial for Benefit. *JAMA*, 294 (17): 2228-2230, 2005.



- Regione Emilia-Romagna, Giunta regionale. Deliberazione n. 1066 del 27 luglio 2009. *La ricerca come attività istituzionale del SSR. Principi generali e indirizzi operativi per le Aziende sanitarie, in attuazione del Piano sociale e sanitario 2008-2010.* 2009.
- Watson R. EU legislation threatens clinical trials. *BMJ*, 326 (7403): 1348, 2003.



# COLLANA DOSSIER

a cura dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi. Bologna, 1990. (\*)
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS). Bologna, 1990. (\*)
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica. Bologna, 1990. (\*)
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990. Bologna, 1990. (\*)
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL. Bologna, 1990. (\*)
6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro. Bologna, 1991. (\*)
7. Radioattività naturale nelle abitazioni. Bologna, 1991. (\*)
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990". Bologna, 1991. (\*)
9. Guida alle banche dati per la prevenzione. Bologna, 1992.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna. Bologna, 1992. (\*)
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990). Bologna, 1992. (\*)
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo. Bologna, 1992.
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia-Romagna. 2ª edizione. Bologna, 1992. (\*)
14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative. Bologna, 1993. (\*)
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991. Bologna, 1993. (\*)

---

(\*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria e sociale regionale. Sono anche scaricabili dal sito [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/archivio\\_dossier\\_1.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/archivio_dossier_1.htm)

16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991. Bologna, 1993. (\*)
17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari. Bologna, 1993. (\*)
18. Venti anni di cultura per la prevenzione. Bologna, 1994.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992. Bologna, 1994. (\*)
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992. Bologna, 1994. (\*)
21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi. Bologna, 1994. (\*)
22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992. Ravenna, 1994. (\*)
23. 5ª Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna, 1994.
24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993. Bologna, 1995. (\*)
25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993. Bologna, 1995. (\*)
26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994. Bologna, 1996. (\*)
27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna, 1996. (\*)
28. Gli scavi in sottoterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza. Ravenna, 1996. (\*)
29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP. Ravenna, 1997. (\*)
30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari. Ravenna, 1997. (\*)
31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina. Ravenna, 1997. (\*)
32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella. Ravenna, 1997. (\*)
33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida. Ravenna, 1997. (\*)
34. EPI INFO versione 6. Ravenna, 1997. (\*)
35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna, 1998.
36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna, 1998. (\*)
37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP. Ravenna, 1998. (\*)

38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS. Ravenna, 1998. (\*)
39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997. Ravenna, 1998. (\*)
40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997. Ravenna, 1999. (\*)
41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna, 2000.
42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999. Ravenna, 2000. (\*)
43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione. Ravenna, 2000. (\*)
44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna. Ravenna, 2000. (\*)
45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Ravenna, 2000. (\*)
46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2000.
47. Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
48. Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
49. Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2000.
50. Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna. Ravenna, 2000. (\*)
51. Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
52. Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
53. Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
54. La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
55. Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
56. La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
57. Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
58. Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
59. Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)

60. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Bologna, 2002.
61. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
62. Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (\*)
63. Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (\*)
64. Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta. Bologna, 2002. (\*)
65. Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti. Bologna, 2002. (\*)
66. Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico. Bologna, 2002. (\*)
67. Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001. Bologna, 2002.
68. Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna, 2002. (\*)
69. Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna, 2002. (\*)
70. I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna, 2002. (\*)
71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (\*)
72. Linee guida per la chemiopprofilassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (\*)
73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna, 2002. (\*)
74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna, 2002. (\*)
75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna, 2002.
76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (\*)
77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (\*)
78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (\*)
79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna, 2003. (\*)
80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna, 2003. (\*)
81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna, 2003. (\*)

82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna, 2003. (\*)
83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna, 2003. (\*)
84. I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (\*)
85. Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna, 2003. (\*)
86. Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna, 2003. (\*)
87. I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (\*)
88. Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2003. (\*)
89. Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna, 2004. (\*)
90. La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna, 2004. (\*)
91. Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna, 2004. (\*)
92. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna, 2004. (\*)
93. Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna, 2004. (\*)
94. Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna, 2004. (\*)
95. Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna, 2004. (\*)
96. Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (\*)
97. Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2004.
98. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna, 2004. (\*)
99. La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna, 2004. (\*)
100. Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna, 2004. (\*)
101. Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (\*)
102. Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna, 2004. (\*)
103. Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna, 2004.
104. Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (\*)

105. SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna, 2005.
106. La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna, 2005. (\*)
107. Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (\*)
108. Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna, 2005.
109. Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna, 2005.
110. Domanda di cure domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna, 2005.
111. Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna, 2005.
112. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna, 2005. (\*)
113. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2005. (\*)
114. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna, 2005. (\*)
115. Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna, 2005. (\*)
116. Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (\*)
117. Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna, 2006. (\*)
118. Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna, 2006. (\*)
119. Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna, 2006. (\*)
120. Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna, 2006.
121. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica  
Revisione sistematica della letteratura. Bologna, 2006. (\*)
122. Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna, 2006. (\*)
123. Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna, 2006.
124. Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna, 2006. (\*)
125. Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna, 2006. (\*)



126. Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna, 2006. (\*)
127. La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna, 2006. (\*)
128. La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna, 2006. (\*)
129. Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna, 2006. (\*)
130. La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna, 2006.
131. La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2006. (\*)
132. Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna, 2006. (\*)
133. Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna, 2006. (\*)
134. Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna, 2006. (\*)
135. Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna, 2006. (\*)
136. Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacovigilanza. Bologna, 2006. (\*)
137. Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna, 2006. (\*)
138. Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna, 2006. (\*)
139. La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna, 2006. (\*)
140. Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna, 2006. (\*)
141. Accredimento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna, 2007. (\*)
142. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna, 2007. (\*)
143. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna, 2007. (\*)
144. La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento. Bologna, 2007. (\*)
145. Disuguaglianze in cifre. Potenzialità delle banche dati sanitarie. Bologna, 2007. (\*)
146. Gestione del rischio in Emilia-Romagna 1999-2007. Sussidi per la gestione del rischio 8. Bologna, 2007. (\*)
147. Accesso per priorità in chirurgia ortopedica. Elaborazione e validazione di uno strumento. Bologna, 2007. (\*)

148. I Bilanci di missione 2005 delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2007. (\*)
149. E-learning in sanità. Bologna, 2007. (\*)
150. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2002-2006. Bologna, 2007. (\*)
151. "Devo aspettare qui?" Studio etnografico delle traiettorie di accesso ai servizi sanitari a Bologna. Bologna, 2007. (\*)
152. L'abbandono nei Corsi di laurea in infermieristica in Emilia-Romagna: una non scelta? Bologna, 2007. (\*)
153. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (\*)
154. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (\*)
155. La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke. Bologna, 2007. (\*)
156. Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 1998-2004. Bologna, 2007. (\*)
157. FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato. Bologna, 2007. (\*)
158. Mediare i conflitti in sanità. L'approccio dell'Emilia-Romagna. Sussidi per la gestione del rischio 9. Bologna, 2007. (\*)
159. L'audit per il controllo degli operatori del settore alimentare. Indicazioni per l'uso in Emilia-Romagna. Bologna, 2007. (\*)
160. Politiche e piani d'azione per la salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza. Bologna, 2007. (\*)
161. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2006. Bologna, 2008. (\*)
162. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura e indicazioni d'uso appropriato. Bologna, 2008. (\*)
163. Le Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Una lettura di sintesi dei Bilanci di missione 2005 e 2006. Bologna, 2008. (\*)
164. La rappresentazione del capitale intellettuale nelle organizzazioni sanitarie. Bologna, 2008. (\*)
165. L'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Studio pilota sull'impatto del processo di accreditamento presso l'Azienda USL di Ferrara. Bologna, 2008. (\*)
166. Assistenza all'ictus. Modelli organizzativi regionali. Bologna, 2008. (\*)
167. La chirurgia robotica: il robot da Vinci. ORientamenti 1. Bologna, 2008. (\*)
168. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna, 2008. (\*)
169. Le opinioni dei professionisti della sanità sulla formazione continua. Bologna, 2008. (\*)
170. Per un Osservatorio nazionale sulla qualità dell'Educazione continua in medicina. Bologna, 2008. (\*)

171. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2007. Bologna, 2008. (\*)
172. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. Bologna, 2009. (\*)
173. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna, 2009. (\*)
174. I tutor per la formazione nel Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna. Rapporto preliminare. Bologna, 2009. (\*)
175. Percorso nascita e qualità percepita. Analisi bibliografica. Bologna, 2009. (\*)
176. Utilizzo di farmaci antibatterici e antimicotici in ambito ospedaliero in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna, 2009. (\*)
177. Ricerca e innovazione tecnologica in sanità. Opportunità e problemi delle forme di collaborazione tra Aziende sanitarie e imprenditoria biomedicale. Bologna, 2009. (\*)
178. Profili di assistenza degli ospiti delle strutture residenziali per anziani. La sperimentazione del Sistema RUG III in Emilia-Romagna. Bologna, 2009. (\*)
179. Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna. Analisi empirica attraverso dati amministrativi (2005 - 2007). Bologna, 2009. (\*)
180. La sperimentazione dell'audit civico in Emilia-Romagna: riflessioni e prospettive. Bologna, 2009. (\*)
181. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2008. Bologna, 2009. (\*)
182. La ricerca come attività istituzionale del Servizio sanitario regionale. Principi generali e indirizzi operativi per le Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2009. (\*)
183. I Comitati etici locali in Emilia-Romagna. Bologna, 2009. (\*)

