



WORKSHOP N. 3

La redazione di un protocollo di ricerca

Responsabili scientifici: Domenica Gazineo, Lea Godino, Serenella Savini

Obiettivi: Acquisire competenze per la stesura e presentazione di un protocollo di ricerca, al comitato etico.



L'etica: dal consenso informato alle modalità di presentazione degli studi e degli emendamenti.

Dott.ssa Domenica Gazineo
Coordinatore Centro studi EBN
IRCCS AOU di Bologna
domenica.gazineo3@unibo.it



INDICE DEI CONTENUTI

- SINOSI**3
- SCHEMA DELLO STUDIO**5
- INTRODUZIONE E RAZIONALE**.....6
- OBIETTIVI**.....7
 - PRIMARIO7
 - SECONDARI.....7
- ENDPOINT**7
 - PRIMARIO7
 - SECONDARI.....7
- DISEGNO DELLO STUDIO**7
- CRITERI DI ELEGGIBILITÀ**.....7
 - CRITERI DI INCLUSIONE:7
 - CRITERI DI ESCLUSIONE:8
- SETTING**8
- INTERVENTI**.....8
 - SPERIMENTALE.....8
 - STANDARD9
- CONSIDERAZIONI STATISTICHE**9
 - RANDOMIZZAZIONE E ALLOCATION CONCEALMENT9
 - ANALISI STATISTICA9
- DATA MANAGEMENT**10
- MONITORAGGIO DELLO STUDIO**11
 - CONSERVAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE11
- ASPETTI ETICI**.....13
 - DICHIARAZIONE DI HELSINKI13
- ASSICURAZIONE**.....14
- DISSEMINAZIONE**.....14
 - ACCORDO DI SEGRETEZZA14
 - RENDICONTAZIONE E PUBBLICAZIONE DEI RISULTATI.....15
- ASPETTI ORGANIZZATIVI**.....15
 - IMPLICAZIONI CLINICO-ORGANIZZATIVE15
- UTILIZZO DEI FONDI E DELLE RISORSE**.....17
- RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**17



40° Congresso Nazionale SIAN
L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani
9 - 11 maggio 2022 Rimini
Società Italiana Area Nefrologica

INDICE

Il comitato etico

Valutazione etico-scientifica di un protocollo

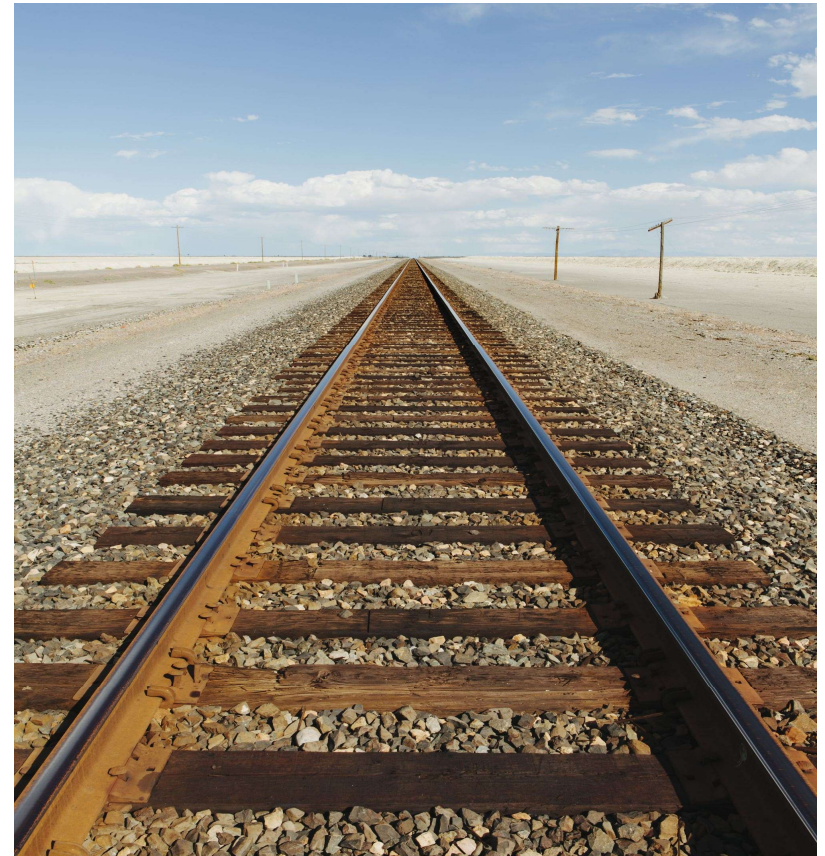
Modulistica necessaria

Normative di riferimento

Emendamenti

Assicurazione

Responsabilità della documentazione





IL COMITATO ETICO

- Il Comitato Etico è un organismo indipendente che ha la responsabilità di fornire **pubblica garanzia della tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano ad una sperimentazione clinica,** esprimendo **un parere di eticità e scientificità** prima dell'avvio di qualsiasi studio che coinvolga l'uomo.
 - Oltre a tutelare i diritti del paziente, il Comitato Etico deve porre anche attenzione ad **aspetti più strettamente regolatori e formali**, come l'adempimento di norme di legge (diverse a seconda della tipologia di studio), la valutazione degli aspetti assicurativi, la verifica che i costi degli studi registrativi non ricadano né sul Servizio Sanitario Nazionale né sui pazienti.



IL COMITATO ETICO

Il Comitato Etico formula pareri di conformità a principi etici in merito a:

- sperimentazioni cliniche di medicinale;
- protocolli chirurgici, diagnostici e terapeutici innovativi;
- indagini cliniche di dispositivi medici nuovi o utilizzati con nuove modalità;
- studi osservazionali (prospettici e retrospettivi);
- procedura che implichi l'uso di tessuti umani a scopo scientifico;
- usi terapeutici ai sensi del DM 08/05/2003;

Il CE sulla base dei documenti esaminati, può:

- esprimere parere favorevole;
- richiedere modifiche o documentazione aggiuntiva prima di esprimere un parere, convocando, se lo ritiene opportuno lo sperimentatore;
- esprimere parere non favorevole;
- annullare o sospendere precedenti decisioni.



40° Congresso Nazionale SIAN

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani

9 - 11 maggio 2022  Rimini

Società Italiana Area Nefrologica



40° Congresso Nazionale SIAN

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani

9 - 11 maggio 2022  Rimini

Società Italiana Area Nefrologica

COMPOSIZIONE MINIMA DEL COMITATO ETICO (DM 8/02/2013)

- ✓ tre Clinici
- ✓ un MMG
- ✓ un Pediatra
- ✓ un Biostatistico
- ✓ un Farmacologo
- ✓ un Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione
- ✓ un Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti
- ✓ un Esperto in dispositivi medici
- ✓ un Farmacista del servizio sanitario regionale
- ✓ il direttore sanitario/il direttore scientifico della istituzione sede della sperimentazione
- ✓ un Esperto in materia giuridica e assicurativa o un Medico Legale
- ✓ Un Esperto di bioetica
- ✓ un Ingegnere clinico
- ✓ un Esperto in nutrizione
- ✓ Esperto clinico di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive
- ✓ Esperto in genetica

**Il CE ha la possibilità di avvalersi
di consulenti esterni**



40° Congresso Nazionale SIAN

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani

9 - 11 maggio 2022 Rimini

Società Italiana Area Nefrologica

COMITATO ETICO INDIPENDENTE

Membri effettivi

**Esperti
esterni**

AUTORITÀ REGOLATRICHE:
AIFA
Ministero della Salute
Istituto Superiore di Sanità

Sperimentatore

**Direzione
Generale**

Promotori



Valutazione etico-scientifica di un protocollo

La valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici da parte del Comitato Etico ha come riferimento quanto previsto **dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211**, dalla **dichiarazione di Helsinki** nella sua versione più aggiornata, dalla **Convenzione di Oviedo**, dalle **norme di buona pratica clinica** e **dalle linee guida aggiornate dell'Agenzia Europea** per la valutazione dei medicinali in tema di valutazione dell'efficacia delle sperimentazioni cliniche. In tale ambito i diritti, la sicurezza e il benessere delle persone coinvolte nello studio prevalgono sugli interessi della scienza e della società.



Valutazione etico-scientifica di un protocollo (1)

Pertinenza e rilevanza dello studio:

- ipotesi della ricerca,
- obiettivi e disegno dello studio,
- criteri di inclusione/esclusione,
- scelta delle dimensione campionaria e analisi statistiche che si intendono utilizzare.



Valutazione etico-scientifica di un protocollo (2)

Rapporto rischio/beneficio:

- valutazione dei rischi e degli inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso;
- in ogni caso, il benessere del soggetto umano deve avere la precedenza sugli interessi della scienza e della società;
- la ricerca è giustificata se vi è una ragionevole probabilità che i pazienti possano beneficiare dei risultati della ricerca stessa;
- ad ogni paziente arruolato in uno studio clinico deve essere garantito l'accesso al miglior trattamento tra quelli di comprovata efficacia.



Valutazione etico-scientifica di un protocollo (3)

Consenso informato:

- il soggetto al quale è proposta la partecipazione allo studio deve essere adeguatamente informato;
- particolare attenzione deve essere posta alle sperimentazioni che coinvolgono soggetti vulnerabili;
- deve essere garantita la riservatezza dei dati personali.



Valutazione etico-scientifica di un protocollo di ricerca (4)

- competenza e qualifica dello sperimentatore e del personale coinvolto;
- idoneità delle strutture in cui si svolge la ricerca;
- possibili conflitti di interesse;
- garanzia della diffusione e pubblicazione dei risultati indipendentemente dall'esito;
- idoneità della copertura assicurativa;
- aspetti economici: i costi della ricerca non devono gravare né sul Servizio Sanitario Nazionale né sui pazienti.



Modulistica Necessaria

- Protocollo di studio (versione e data)
- Sinossi del protocollo (versione e data)
- Foglio Informativo per il paziente, relativo modulo di Consenso Informato e Lettera per il Medico Curante (versione e data)
- Scheda clinica per la raccolta dati (CRF)
- Documentazione relativa al farmaco in studio, se applicabile
- Documentazione assicurativa, se applicabile
- Elenco dei centri partecipanti allo studio
- Eventuali pareri di altri Comitati Etici
- Curriculum Vitae dello Sperimentatore Responsabile
- Bozza di accordo economico, se applicabile





Modulistica (1)

- Modulistica centro-specifica, differenziata in base alla tipologia di studio



Limitatamente agli studi per i quali il Promotore è l'**IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna**, ai sensi della Delibera n°90 del 20/06/2008, è stato affidato all'**ufficio Investigational Drug Service (IDS)** il **compito di responsabile della trasmissione delle informazioni di competenza del Promotore**. Pertanto, **la documentazione per la richiesta di parere al Comitato Etico dovrà essere preventivamente inviata all'Ufficio IDS.**



Tipologia di studio e normative

- SPERIMENTAZIONI CLINICHE INTERVENTISTICHE DI MEDICINALE ai sensi del D. Lgs. 211/2003 e D.M. 21/12/2007
- SPERIMENTAZIONI CLINICHE INTERVENTISTICHE CHE NON PREVEDONO L'UTILIZZO DI MEDICINALE (es. sperimentazioni chirurgiche, sperimentazioni che prevedono l'uso di trattamenti non farmacologici, di interventi educazionali, etc.)
- SPERIMENTAZIONI CLINICHE CON DISPOSITIVI MEDICI ai sensi del D. Lgs. 507/1992 e 46/1997
- STUDI OSSERVAZIONALI ai sensi delle Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci (determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 20 marzo 2008)
- SPERIMENTAZIONI CLINICHE CON IMPIEGO DI TESSUTI UMANI IN VITRO
- RICHIESTA DI USO TERAPEUTICO DI MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA ai sensi del D.M. 08/05/2003 (cosiddetto uso compassionevole)



Alcune definizioni...

- **Sperimentazione clinica:** qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea e/o Paesi terzi;
- **Medicinale sperimentale:** 1) una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo; 2) i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio in Italia o sono autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione.



Alcune definizioni...(1)

- **Promotori dello studio:** una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.
- **Sperimentatore:** un medico o altre figure professionali qualificate ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito “sperimentatore principale”.



40° Congresso Nazionale SIAN

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani

9 - 11 maggio 2022 📍 Rimini

Società Italiana Area Nefrologica

Documenti per tipologia di studio

Richiesta di parere per sperimentazioni cliniche con dispositivo medico

[RICHIESTA DI PARERE](#) per sperimentazione clinica con dispositivo medico, a cura dello Sperimentatore Responsabile.

• [Richiesta di autorizzazione](#) alla Direzione Generale dell'Azienda per la conduzione di sperimentazione clinica con dispositivo medico, a cura del Promotore.

Richiesta di parere per studio osservazionale

[RICHIESTA DI PARERE](#) per studio osservazionale di coorte prospettico, a cura dello Sperimentatore Responsabile.

• [Richiesta di autorizzazione](#) alla Direzione Generale dell'Azienda per la conduzione di studio osservazionale di coorte prospettico, a cura del Promotore.

Sperimentazioni cliniche interventistiche senza medicinale/ Sperimentazioni cliniche con impiego di tessuti umani in vitro

[RICHIESTA DI PARERE](#) per sperimentazione clinica interventistica che non prevede l'utilizzo di medicinale/sperimentazione con impiego di tessuti umani in vitro, a cura dello Sperimentatore Responsabile.

• [Richiesta di autorizzazione](#) alla Direzione Generale dell'Azienda per la conduzione di sperimentazione clinica, a cura del Promotore.



40° Congresso Nazionale SIAN

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani

9 - 11 maggio 2022  Rimini

Società Italiana Area Nefrologica

Modifiche al protocollo di uno studio approvato?



Emendamenti (Appendice 4 al D.M. 21/12/2007)

- La versione finale di un protocollo o della documentazione relativa allo studio approvata dal CE può essere modificata e/o chiarita in alcune sue parti.
- Lo sperimentatore principale, invia al CE per nuova approvazione, lo studio viene interrotto fino ad approvazione dell'emendamento.

➤ **Emendamenti sostanziali**

➤ **Emendamenti non sostanziali**



Emendamenti Sostanziali

È da considerare emendamento **SOSTANZIALE** qualunque **MODIFICA AL PROTOCOLLO O NUOVA INFORMAZIONE DI CARATTERE SCIENTIFICO** che impatta su:

- **SICUREZZA, INTEGRITA' FISICA o MENTALE** dei soggetti;
- **ETICITA'** dello studio;
- **VALORE SCIENTIFICO** dello studio;
- **CONDUZIONE o GESTIONE** dello studio;
- **QUALITA' o SICUREZZA** del/i farmaco/i in studio (Investigational Medical Product, IMP).



Emendamenti non Sostanziali

Inviati per sola notifica al CE, non necessitano di approvazione.

Alcuni esempi:

- aggiornamento dell'Investigator's Brochure che non modifica il profilo rischio/beneficio dello studio;
- rinnovo certificato assicurativo (D.M. 14/07/2009);
- aggiornamento dell'informativa al paziente per aspetti che non vanno a modificare il profilo rischio/beneficio dello studio;
-



Consenso Informato (Requisiti)

Un consenso informato deve essere ottenuto liberamente fornito da ciascun soggetto prima della sua partecipazione allo studio.

PRINCIPI DI GCP DELL'ICH



La decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, **scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione** circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è **espressa da un soggetto capace di dare il consenso**, ovvero qualora si tratti di una persona che non sia in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità o organismo nel rispetto delle normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere può, in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente.

Art. 2 D. Lgs. 211/2003



Informativa al paziente

L' informativa al paziente deve essere:

- concisa,
- veritiera,
- chiara,
- comprensibile,
- adeguata,
- formalmente corretta,
- presentata, insieme al modulo per il consenso informato, in un momento antecedente rispetto alla richiesta del consenso alla partecipazione allo studio.



40° Congresso Nazionale SIAN

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani

9 - 11 maggio 2022  Rimini

Società Italiana Area Nefrologica



Foglio informativo al paziente (1)

Il Foglio Informativo deve essere particolarmente chiaro e completo in merito a:

- **obiettivi dello studio;**
- descrizione degli **eventuali rischi e benefici;**
- **procedure** previste dallo studio e **durata** complessiva dello studio, specificando il tipo e la quantità di impegno che richiederà la partecipazione alla sperimentazione, in termini di tempo ma non solo (es. visite ed esecuzione di esami, anche nel follow up, interviste telefoniche, possibili disagi, etc.);



Foglio informativo al paziente (2)

- **misure da adottare** per l'assistenza alla persona al termine della sua partecipazione allo studio, qualora siano necessarie delle cure aggiuntive, e se tali cure differiscono da quelle normalmente previste per le condizioni cliniche della persona;
- **diritti** della persona (possibilità di non partecipare allo studio, di ritirarsi in qualsiasi momento senza dover dare spiegazioni o perdere alcun diritto, di venire a conoscenza di qualsiasi nuova informazione che possa modificare la decisione di partecipare);



Foglio informativo al paziente (3)

- **chi promuove** (od eventualmente finanzia) lo studio;
- **nomi e indirizzi** degli sperimentatori, del personale infermieristico dedicato allo studio e dei responsabili dell'assistenza dei soggetti inclusi nello studio, nonché della persona da contattare per ottenere ulteriori informazioni sullo studio e sui diritti dei partecipanti;
- riferimento al fatto che lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale;
- informazioni sul **diritto** ad ottenere il **risarcimento** dei danni derivati dalle procedure dello studio, sulle disposizioni relative all'**assicurazione** e su chi interpellare in caso la persona ritenga di aver subito un danno correlato alla partecipazione alla sperimentazione;
- **informativa** sul **trattamento** e sulla **tutela dei dati personali**.



TRACCIA PER LA STESURA DEL FOGLIO INFORMATIVO PER IL PAZIENTE (1)

Foglio informato versione del xx/xx/xxxx

TITOLO DELLO STUDIO:

PROTOCOLLO:

PROMOTORE:

SPERIMENTATORE PRINCIPALE:

COLLABORATORI:

CENTRO:



40° Congresso Nazionale SIAN

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani

9 - 11 maggio 2022  Rimini

Società Italiana Area Nefrologica

TRACCIA PER LA STESURA DEL FOGLIO INFORMATIVO PER IL PAZIENTE (2)

- Introduzione
- Qual' è lo scopo di questo studio e perché sono stato scelto?
- Sono obbligato a partecipare?
- Cosa mi succede se partecipo e cosa devo fare?
- Quali trattamenti sono disponibili per il mio disturbo?
- Quali sono gli effetti collaterali o rischi se partecipo?
- Quali sono gli altri svantaggi e rischi possibili?
- Quali sono i possibili benefici?
- Cosa succede se nuove informazioni diventano disponibili?
- Cosa succede se qualcosa va male?
- Dovrò sostenere dei costi per la partecipazione allo studio?
- La mia partecipazione allo studio sarà mantenuta confidenziale?
- Chi ha valutato lo studio?
- Chi posso contattare in caso di necessità per avere ulteriori informazioni?



Modulo di Consenso Informato (1)

Il modulo di consenso informato, preferibilmente separato dal foglio informativo, e deve contenere:

- il nome dello studio ed i riferimenti del promotore;
- uno specifico richiamo al foglio informativo e la dichiarazione di aver compreso le informazioni in esso contenute;
- la dichiarazione di consenso alla partecipazione allo studio, nella consapevolezza che il consenso è manifestato liberamente ed è revocabile in ogni momento senza che ciò comporti alcuno svantaggio o pregiudizio;
- la dichiarazione di consenso al trattamento dei dati personali per le finalità e nei modi descritti nell'informativa;



40° Congresso Nazionale SIAN

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani

9 - 11 maggio 2022  Rimini

Società Italiana Area Nefrologica

Modulo di Consenso Informato (2)

- opzioni a disposizione della persona relativamente alla volontà di informare il proprio medico di Medicina Generale della partecipazione allo studio, nonché altre opzioni pertinenti allo studio;
- un campo per la dichiarazione del testimone imparziale;
- un campo con il nome e lo spazio per la firma della persona coinvolta nello studio che raccoglie il consenso.

Il soggetto deve ricevere una copia delle informazioni scritte e del modulo firmato



TRACCIA PER LA STESURA DEL MODULO DI CONSENSO INFORMATO (1)

Consenso informato del xx/xx/xxxx

TITOLO DELLO STUDIO:

PROTOCOLLO:

PROMOTORE:

SPERIMENTATORE PRINCIPALE:

COLLABORATORI:

CENTRO:



40° Congresso Nazionale SIAN

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani

9 - 11 maggio 2022  Rimini

Società Italiana Area Nefrologica

TRACCIA PER LA STESURA DEL MODULO DI CONSENSO INFORMATO (2)

Il/la sottoscritto/a _____

residente in _____, via _____

DICHIARA

- di aver letto e compreso il foglio informativo per i pazienti – (*indicare versione e data del foglio informativo*) per lo studio sopracitato e di aver avuto ampio tempo ed opportunità di porre domande ed ottenere risposte soddisfacenti;
- di aver compreso che la partecipazione allo studio è del tutto volontaria e libera, che ci si potrà ritirare dallo studio in qualsiasi momento, senza dover dare spiegazioni e senza che ciò comporti alcuno svantaggio o pregiudizio;
- di aver compreso la natura e le attività che la partecipazione allo studio comportano e i relativi rischi;
- di aver compreso che i dati personali verranno trattati secondo le normative vigenti specificate nel foglio informativo dello studio e che potrà esercitare i suoi diritti ai sensi dell'art. 7 del D.Lgs. 30/06/2003, n 196 (cd Codice Privacy)



TRACCIA PER LA STESURA DEL MODULO DI CONSENSO INFORMATO (3)

Conseguentemente, il/la sottoscritto/a

- ACCONSENTE
- NON ACCONSENTE

a partecipare allo studio, nella consapevolezza che tale consenso è manifestato liberamente ed è revocabile in ogni momento senza che ciò comporti alcuno svantaggio o pregiudizio.

- È D'ACCORDO/ NON È D'ACCORDO (cancellare la voce non applicabile) che il suo medico di famiglia sia informato che sta' partecipando a questo studio

Nome del paziente	Data	Firma
Nome della persona che raccoglie il consenso informato	Data	Firma
Nome dello sperimentatore	Data	Firma



Informativa e consenso al trattamento dei dati personali

Normativa di riferimento:

- **D.Lgs. 196/2003** Codice in materia di protezione dei dati personali.
- **Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali** adottate dal Garante per la protezione dei dati Personali in data 24 luglio 2008.
- In caso di sperimentazioni che prevedono sotto studi di genetica (ad es. studi di farmacogenetica), l'informativa dovrà essere conforme a quanto indicato nell' **Autorizzazione al trattamento dei dati genetici** emanata dal Garante per la protezione dei dati Personali in data 22 febbraio 2007 (le informazioni sulla parte genetica dello studio devono essere fornite separatamente, in una apposita sezione, e le persone devono essere informate della possibilità di astenersi dall'essere sottoposti a test genetici, pur partecipando alla parte non genetica della sperimentazione).



Informativa per soggetti “vulnerabili”

- Pazienti minorenni: Foglio informativo e modulo di Consenso Informato per i genitori/rappresentante legale + eventuale Foglio Informativo rivolto al minore e adeguato alle sue capacità di comprensione;
- Pazienti incapaci di intendere e volere: Foglio Informativo e modulo di Consenso Informato per il legale rappresentante/amministratore di sostegno + eventuale Foglio Informativo per la persona incapace, adeguato alle sue possibilità di comprensione;
- Studi clinici che prevedono il coinvolgimento di volontari sani.



Soggetti Vulnerabili: Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 (GCP)

1.61 Soggetti Vulnerabili:

Individui la cui decisione di offrirsi come volontari in uno studio clinico può essere influenzata impropriamente dall'aspettativa, sia essa giustificata o meno, di benefici legati alla partecipazione, oppure di una possibile azione di ritorsione da parte di individui gerarchicamente superiori, in caso di rifiuto a partecipare. Esempi sono gli appartenenti a gruppi strutturati gerarchicamente, quali studenti di medicina, di farmacia, di odontoiatria o della scuola per infermieri, personale subordinato di un ospedale e di un laboratorio, dipendenti di un'industria farmaceutica, membri delle forze armate, detenuti..



Soggetti Vulnerabili: Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 (GCP)

1.61 Soggetti Vulnerabili:

Altri soggetti vulnerabili possono essere: pazienti affetti da malattie incurabili, persone ospitate nelle case di riposo, disoccupati o persone indigenti, pazienti in situazioni di emergenza, minoranze etniche, persone senza casa, nomadi, rifugiati, minori e persone incapaci di dare il proprio consenso.



Soggetti Vulnerabili: Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 (GCP)

1.61 Soggetti Vulnerabili: Minori e incapaci

- Se non in grado di dare personalmente il loro consenso, possono essere arruolati solo in studi che prevedano per loro un beneficio diretto (es. studi terapeutici)
 - a meno che lo studio non riguardi un trattamento destinato alla patologia dalla quale sono affetti e:
 - non sia effettuabile su soggetti capaci
 - i rischi prevedibili siano modesti (rischio minimo)
 - l'impatto negativo sul benessere sia ridotto al minimo e sia modesto
 - lo studio sia stato approvato dal Comitato Etico
- Sempre con il consenso dei rappresentanti legali.



D.lgs. 24 giugno 2003, n. 211

Art. 4 Sperimentazione clinica sui minori

1. la sperimentazione clinica sui minori può essere intrapresa soltanto se esistono le seguenti condizioni:

a) sia stato ottenuto il consenso informato dei genitori o dell'altro genitore in mancanza di uno di essi o del rappresentante legale nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia; il consenso deve comunque rispecchiare la volontà del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria;



D.lgs. 24 giugno 2003, n. 211

b) il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;

c) lo sperimentatore tenga in considerazione la volontà esplicita del minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsene in qualsiasi momento, se il minore stesso è capace di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui alla lettera b);



D.lgs. 24 giugno 2003, n. 211

d) il gruppo di pazienti tragga dalla sperimentazione clinica qualche beneficio diretto e solo se la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca;

inoltre, la ricerca deve riguardare direttamente uno stato clinico di cui soffre il minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori;

e) siano state seguite e linee guida scientifiche pertinenti, adottate dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA);



Sperimentazioni che coinvolgono minori in caso di assenza di un genitore

Inserire nel modulo di consenso informato la formula:

“Dichiaro che l'altro genitore, che concorda sulla partecipazione allo studio, non può firmare il consenso in quanto assente a causa di lontananza/impedimento”.



Sperimentazioni che coinvolgono minori

Due punti importanti:

- il rischio di «coercizione» anche non intenzionale da parte di sperimentatore e/o genitori
- la valutazione del rischio deve essere particolarmente attenta



Quale età è considerata idonea per informare?

- ❖ A partire da quale età devo informare?
- ❖ A partire da quale età devo cercare l'assenso?

- 6-7 anni: capaci di comprendere l'informazione
- 9-10 anni: capaci di dare l'assenso
- >16 anni: dovrebbero essere trattati al pari degli adulti capaci



Sperimentazioni cliniche in urgenza

“Esiste tuttavia una categoria di ammalati o di infortunati, adulti o minori, che non può dare un consenso informato tempestivo per varie ragioni e ciò suscita un grave problema quando l’efficacia e la sicurezza dell’intervento terapeutico sono fortemente condizionate dalla rapidità dell’intervento stesso...”

Ad esempio per i gravi traumatizzati cranici, gli infartuati o i pazienti con grave ictus o con arresto cardiaco.” Comitato Nazionale per la Bioetica, 2012.

https://bioetica.governo.it/media/3486/p103_2012_sperimentazione-clinica_it.pdf



Sperimentazioni cliniche in urgenza: Regolamento Europeo 536/2014

Art. 35 Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

1.è possibile acquisire il consenso informato a partecipare a una sperimentazione clinica e le informazioni relative alla sperimentazione clinica possono essere fornite dopo la decisione di includere il soggetto nella sperimentazione clinica a condizione che detta decisione sia presa in occasione del primo intervento sul soggetto, in conformità del protocollo di tale sperimentazione clinica, e tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte:

a) il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato preventivo né di ricevere informazioni preventive sulla sperimentazione clinica a causa dell'urgenza della situazione, dovuta a una condizione clinica improvvisa che ne mette in pericolo la vita o ad altra condizione clinica grave;



Sperimentazioni cliniche in urgenza: Regolamento Europeo 536/2014

Art. 35 Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

- b) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica sarà potenzialmente in grado di recare al soggetto un beneficio diretto clinicamente rilevante, che si tradurrà in un miglioramento misurabile in termini di salute capace di alleviare la sofferenza e/o migliorare la salute del soggetto della sperimentazione o nella diagnosi della sua condizione;
- c) non è possibile, entro il periodo di finestra terapeutica, fornire tutte le informazioni preventive e ottenere il consenso informato preventivo dal suo rappresentante legalmente designato;
- d) lo sperimentatore certifica di non essere a conoscenza di obiezioni alla partecipazione alla sperimentazione clinica sollevate in precedenza dal soggetto;



Sperimentazioni cliniche in urgenza: Regolamento Europeo 536/2014

Art. 35 Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

e) la sperimentazione clinica è direttamente associata alla condizione clinica del soggetto, a causa della quale non è possibile ottenere, entro il periodo di finestra terapeutica, il consenso informato preventivo del soggetto o del suo rappresentante legalmente designato né fornire informazioni preventive, e inoltre la sperimentazione clinica è di natura tale da poter essere condotta esclusivamente in situazioni di emergenza;

f) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per il soggetto rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.



Sperimentazioni cliniche in urgenza: Regolamento Europeo 536/2014

Art. 35 Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

Ai fini della lettera b), se il consenso informato è fornito dal rappresentante legalmente designato, il consenso informato alla continuazione della partecipazione alla sperimentazione clinica è acquisito dal soggetto, non appena questi è in grado di fornire il proprio consenso informato.

3. Qualora il soggetto o, se del caso, il suo rappresentante legalmente designato non forniscano il consenso, essi sono informati del diritto di opporsi all'uso dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.



Lettera per il Medico Curante

La lettera per il Medico Curante deve essere particolarmente chiara e concisa e riportare:

- breve descrizione del rationale e del disegno dello studio;
- breve descrizione del farmaco in studio (se applicabile);
- effetti collaterali prevedibili e sintomi di allarme, in presenza dei quali è necessario contattare lo sperimentatore, del quale devono essere specificati nome e numero di telefono dedicato;
- terapie farmacologiche concomitanti consentite e non ed eventuali restrizioni da rispettare durante la sperimentazione (riduzione attività fisica, attività sessuale protetta, cibi non permessi, ...);
- eventuali ulteriori informazioni che il Medico deve segnalare allo Sperimentatore.



Assicurazione Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009

- La polizza assicurativa deve garantire specifica copertura al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, per l'intero periodo della stessa, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore, senza esclusione dei danni involontariamente cagionati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia.
- Per la valutazione da parte del CE il Promotore è tenuto a fornire il certificato assicurativo, redatto in lingua italiana e sottoscritto dalla compagnia assicuratrice come da modello standard.
- Lo Sperimentatore è tenuto ad informare il paziente tramite l'informativa che la copertura dei danni da responsabilità civile derivante dalla sperimentazione stessa non copre il valore eccedente il massimale e che la stessa è operante esclusivamente per i danni la cui richiesta di risarcimento sia stata presentata non oltre il periodo previsto in polizza.



Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009 (1)

Termini per la manifestazione dei danni e per la presentazione di richieste di risarcimento:

- non inferiori rispettivamente a 24 e 36 mesi dalla data di conclusione della sperimentazione (definita come l'ultima prestazione medico-chirurgica, diagnostico e/o terapeutica effettuata secondo il protocollo di sperimentazione relativa all'ultimo paziente arruolato in Italia);
- devono essere opportunamente estesi rispetto a quelli indicati al punto precedente in caso di sperimentazioni potenzialmente idonee a causare danni evidenziabili a maggior distanza di tempo;
- devono essere estesi ad almeno 10 anni in caso di sperimentazioni su minori o con terapie geniche, terapie cellulari e radiofarmaci.



Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009 (2)

Franchigia non opponibile al danneggiato.

- Massimali:
- almeno 1.000.000 euro per persona;
- per ogni singolo protocollo non inferiori a:
 - a) 5.000.000 euro se i soggetti coinvolti nella sperimentazione in Italia non sono più di 50;
 - b) 7.500.000 euro se i soggetti coinvolti nella sperimentazione in Italia sono più di 50 ma meno di 200;
 - c) 10.000.000 euro se i soggetti coinvolti nella sperimentazione in Italia sono più di 200.



Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009 (3)

- applicabile alle sperimentazioni cliniche interventistiche di medicinale sia con sponsor industriale che con promotore no-profit ai sensi del D.M. 17/12/2004;
- non applicabile agli studi osservazionali;
- prevede la notifica del rinnovo del certificato assicurativo al CE come emendamento non sostanziale.



Comunicazioni di andamento studio

Gli sperimentatori sono tenuti a comunicare al CE, le seguenti informazioni di andamento dello studio relativamente al singolo centro sperimentale:

1. data inizio arruolamento
2. data fine arruolamento
3. data conclusione dello studio
4. a partire dall'anno di approvazione dello studio e fine alla conclusione almeno una volta all'anno entro e non oltre il 31 dicembre deve essere fornito un rapporto annuale sullo stato di avanzamento dello studio.



Comunicazioni di andamento studio (1)

Il Promotore è tenuto a comunicare le seguenti informazioni:

- comunicazione avvio sperimentazione nel singolo centro (tempistica 30 gg);
- comunicazione conclusione sperimentazione nel singolo centro (tempistica 30 gg);
- comunicazione conclusione sperimentazione in toto (tempistica 90 gg);



Responsabilità della tenuta della documentazione

Durante la conduzione di studi clinici è necessario mantenere un archivio sia esso cartaceo o elettronico, denominato Trial master file (Tmf). Si tratta della raccolta di documenti essenziali utilizzati dallo sponsor e dagli sperimentatori per la gestione dello studio. Serve inoltre ai monitor, auditor e ispettori per esaminare e verificare se lo sponsor e gli sperimentatori hanno condotto lo studio in linea con il protocollo sperimentale e con i requisiti normativi applicabili e con i principi e gli standard delle GCP.



Responsabilità della tenuta della documentazione

Nel dicembre 2018, l'EMA ha emanato una linea guida sul contenuto, gestione e archiviazione del **(TMF)**.

Negli **articoli 57 e 58** del regolamento viene sancito, sia per il promotore sia per lo sperimentatore di uno studio clinico, l'**obbligo di allestire e mantenere**, il cosiddetto **“trial master file” (TMF)** che deve contenere, in modo facilmente consultabile e accessibile, **i documenti essenziali della sperimentazione** per almeno **venticinque anni** dalla conclusione della sperimentazione stessa.

Per le altre tipologie di studio, secondo la normativa vigente, il promotore e lo sperimentatore devono conservare i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica per **almeno 10 anni** dal completamento della stessa; devono conservarli per un periodo più lungo qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra il promotore e lo sperimentatore.



Per approfondire

https://www.ausl.pc.it/professionisti_servizi/area_ospedaliera/oncoematologia/attivita_scientifica/ricerca_clinica/doc/studi_osservazioni/Universita_Protocollo%20in%20esteso%20con%20sinossi.pdf

Guideline for good clinical practice E6(R2)

<https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>

La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza.

https://bioetica.governo.it/media/3486/p103_2012_sperimentazione-clinica_it.pdf

Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati) pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Europea L 119/1 del 04.05.2016.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679>

Linea guida sul contenuto, gestione e archiviazione del trial master file.

<https://www.notiziariochimicofarmaceutico.it/2017/06/13/24955>



40° Congresso Nazionale SIAN

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani

9 - 11 maggio 2022 📍 Rimini

Società Italiana Area Nefrologica

