

**CENTRO DI
COORDINAMENTO
NAZIONALE
DEI COMITATI ETICI**

**PROMUOVERE
LA SPERIMENTAZIONE
CLINICA IN ITALIA**

**Il ruolo del centro di coordinamento
nazionale dei comitati etici**

**Roma, 24 febbraio 2020
Auditorium "Biagio d'Alba"
MINISTERO DELLA SALUTE**

**Attività del Centro di Coordinamento Nazionale
dei Comitati Etici: uno sguardo di insieme**

Maria Luisa Moro

Funzioni del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici

- ✓ **Coordinamento, indirizzo e monitoraggio** delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche
- ✓ **Supporto e consulenza** su richiesta dei singoli Comitati etici territoriali e definizione di direttive di carattere generale. Al Centro di coordinamento possono essere sottoposte anche le **procedure di valutazione degli studi clinici che richiedano una revisione a seguito di segnalazione di eventi avversi**
- ✓ **Monitoraggio** delle attività svolte dai Comitati etici territoriali, segnalazione dei casi di mancato rispetto dei termini prescritti ai CE e **proposta di soppressione del Comitato etico territoriale inadempiente al Ministro della salute**

Come si inserisce il CCNCE nel quadro della Legge 3/2018 (e successivo Dlgs 52 14/5/2019)?

Art. 1 Legge 3/2018 e Dlgs 52/2019

Centri di ricerca clinica: requisiti e monitoraggio

Promozione della ricerca con approccio alla medicina di genere

Tutela dell'indipendenza della sperimentazione clinica

Apparato sanzionatorio amministrativo

Semplificazione e armonizzazione delle procedure

- adempimenti meramente formali
- utilizzo a scopi di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo
- procedure di valutazione e autorizzazione delle sperimentazioni

Sistemi informativi a supporto

Percorsi formativi in metodologia della ricerca clinica

Revisione della normativa su studi clinici senza scopo di lucro e studi osservazionali

Art. 2 Legge 3/2018

Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici

Tariffa unica e gettoni di presenza componenti CE

Contratto stipulato con il centro clinico coinvolto nella sperimentazione clinica

Comitati Etici Territoriali e CE a valenza nazionale

Centri di coordinamento nazionale dei Comitati Etici in altri paesi europei (EUREC)

Norway – National Committee for Medical Research Ethics:

- Advisory and appeal body for the 7 regional RECs
- National portal to distribute projects evenly among the RECs
- REC chairs meeting once a year

UK – Central Office for RECs (now incorporated in the National Research Ethics Service):

- Training events
- REC chairs meeting 2/year

Spain – planned in 2007 but not instituted: a) coordination attributed to the Spanish Agency for Drugs; b) Independent Network of CEIm



Sweden – Central Ethic Review Board:

- Making decisions on controversial issues
- Appeal body for researchers for complaints
- Supervise the researchers' adherence to the research ethics law

Denmark – National Committee:

- Coordinates the work
- Lay down guidelines
- Acts as an appeal committee
- Monitors the development of research

The Netherland – Central Committee:

- REC in the field of gene therapy, stem cell therapy, xenotransplantation,
- Accrediting RECs
- Appeal and objections committee
- Providing information on the national act

Bulgaria – Central Ethics Committee:

- 2° opinion REC (for negative opinions)
- Appeal and Information body

Promuovere la ricerca scientifica in Italia – Il ruolo del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici

Funzioni del CCNCE in relazione ad analoghi Centri Nazionali

- ✓ **Coordinamento, indirizzo e monitoraggio dei CE**
- ✓ **Supporto e consulenza ai CE territoriali**
- ✓ **Proposta al Ministero di sanzioni (Comitato etico territoriale inadempiente)**

Centro di coordinamento nazionale dei CE

- ✓ **Istituito presso l'AIFA** (Decreto del Ministro della Salute 19 aprile 2018):
 - ✓ **15 componenti nominati** - di cui 2 in rappresentanza della Conferenza Stato-Regioni e 3 in rappresentanza dei pazienti
 - ✓ **3 componenti di diritto**: Presidente del Comitato nazionale di bioetica, Presidente del Comitato nazionale per la biosicurezza, le biotecnologie e le scienze della vita, Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità.
- ✓ Alle riunioni del Centro di coordinamento partecipa il Direttore Generale dell'AIFA;
la funzione di segreteria è attribuita ad AIFA.
- ✓ Prima riunione 24 luglio 2018
- ✓ Riunioni mensili
- ✓ Ordini del giorno visionabili sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>)

[Home](#) > [Ricerca e sperimentazione clinica](#) > [Centro coordinamento Comitati Etici](#)

Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici

Il Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, previste dall'art. 2 della Legge 11 gennaio 2018, n. 3, è istituito presso l'AIFA e la sua composizione è disciplinata dal Decreto del Ministro della Salute del 19 aprile 2018.

Il Centro, a garanzia dell'omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali, svolge compiti di coordinamento, indirizzo e monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici demandate ai Comitati etici territoriali.

Promuovere la ricerca scientifica in Italia – Il ruolo del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici

[Ricerca e sperimentazione clinica >](#)

[Sperimentazione clinica dei farmaci >](#)

Ordini del giorno Centro Coordinamento Comitati Etici

[PDF Ordine del giorno del 10 gennaio 2020 \[0.1 Mb\] >](#)

[PDF Ordine del giorno del 16 dicembre 2019 \[0.11 Mb\] >](#)

[PDF Ordine del giorno del 20 novembre 2019 \[0.09 Mb\] >](#)

[PDF Ordine del giorno del 21 ottobre 2019 \[0.6 Mb\] >](#)

[PDF Ordine del giorno del 18 settembre 2019 \[0.08 Mb\] >](#)

[PDF Ordine del giorno del 22 luglio 2019 \[0.07 Mb\] >](#)

[PDF Ordine del giorno del 11 giugno 2019 \[0.07 Mb\] >](#)

Le attività del Centro Nazionale di Coordinamento dei Comitati Etici

Coordinamento,
indirizzo e
monitoraggio

Armonizzazione delle procedure (L. 3/2018, commi 3 e 6, art. 2)

Contratto unico per la sperimentazione di medicinali e dispositivi medici

Tutela della dignità e dei diritti all'auto-determinazione, alla sicurezza, al benessere e alla riservatezza della persona

Consenso informato

Interazione con i Comitati Etici per individuare i problemi prioritari

Indagine conoscitiva

Contratto unico per la sperimentazione clinica

- ✓ Sviluppato partendo dal **documento di Fast Track** (Ministero della Salute, AIFA, Istituto Superiore di Sanità, Farmindustria, Assobiomedica, Assobiotec)
- ✓ **Consultazione pubblica** (sito AIFA e lettera ad Assessori alla Sanità, Comitati Etici, Referenti regionali, Farmindustria, Società scientifiche, Associazioni pazienti; richiesta di contributi unici; periodo 11/3/2019 - 10/5/2019)
- ✓ Ricevuti **50 contributi per Contratto medicinali** (tra cui 16 CE, 16 Aziende sanitarie/IRCCS, 12 Società scientifiche, 4 promotori profit, ...); **29 per Contratto DM** (13 Comitati Etici, 6 Società Scientifiche, 5 Aziende Sanitarie/IRCCS,...)
- ✓ Contratto medicinali pubblicato sul sito il 30/10/2019.
Successivamente anche versione in inglese
- ✓ **Contratto DM in via di pubblicazione**



Contratto unico per la sperimentazione clinica dei medicinali

- ✓ Il Contratto si riferisce alle sperimentazioni profit sui medicinali;
- ✓ E' un documento che **contiene i contenuti minimi, il che vuol dire che, in caso di particolari disegni di studio o di specifiche necessità locali, potrà essere integrato con elementi ulteriori;**
- ✓ In assenza di esigenze specifiche di integrazione, il contratto dovrà invece essere utilizzato nella sua forma attuale, in modo da **garantire l'omogeneità degli aspetti amministrativi, economici ed assicurativi dei contratti e rendere più tempestiva, nell'ambito di studi multicentrici, la finalizzazione del contratto** tra i diversi Enti ove sono collocati i Centri clinici e lo Sponsor.

Contratto unico per la sperimentazione clinica dei medicinali: conflitto di interesse. Richiesta di chiarimenti.

✓ Conflitto di Interesse. «Premessa» e «art. 3.4»

Desta preoccupazione quanto esplicitato nelle premesse (e che non era esplicitato nella versione diffusa a marzo 2019 per la consultazione pubblica), relativamente all'assenza di conflitto di interessi con il Promotore:

“lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito “Co-sperimentatori”) sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compresa l’assenza di conflitto di interessi con il Promotore, nel rispetto della normativa vigente”

Contratto unico per la sperimentazione clinica dei medicinali: conflitto di interesse. Richiesta di chiarimenti.

✓ Conflitto di Interesse. «Premessa» e «art. 3.4»

Altresì destano preoccupazione le ulteriori precisazioni riportate nell'art. 3.4:

*«In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori **di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi** dal Promotore/CRO, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore/CRO rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico-scientifico»*

Contratto unico per la sperimentazione clinica dei medicinali: conflitto di interesse. Risposta del CCNCE

✓ Conflitto di Interesse. «Premessa»

- ✓ Necessaria una più **puntuale definizione del termine “assenza”**, previsto dall’art. 6 comma 4 del Dlgs n.52 del 14 maggio 2019 (come anche dalla Legge 3/2018 lett. d, c.1, art. 1)
- ✓ Provvedimento previsto dal Dlgs 52/2019 art. 6 comma 1, che vedrà coinvolto anche il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici - CCNCE, rappresenta l’ambito appropriato ove arrivare alla **definizione di regole esplicite**.
- ✓ Quanto riportato nel contratto in premessa ed inserito dopo la consultazione pubblica, tiene semplicemente conto della **normativa attualmente vigente** (Decreto Legislativo n. 52 del 14 maggio 2019 all’art. 6 comma 4; lett. d, comma 2, art. 1).

Contratto unico per la sperimentazione clinica dei medicinali: conflitto di interesse. Risposta del CCNCE

- ✓ **Conflitto di Interesse.** «art. 3.4»
- ✓ **Accordi diretti** di carattere economico non sono consentiti ai sensi del comma 6, art. 6 del Dlgs n.200 del 9 Novembre 2007
- ✓ **Il divieto di accordi indiretti fa riferimento a eventuali compensi ricevuti dagli sperimentatori da parte di soggetti terzi rispetto al Promotore**, compensi che non vengano gestiti dalle aziende sanitarie secondo quanto indicato dal Piano Anticorruzione del 2016 (Delibera 831 del 3 agosto 2016)

Contratto unico per la sperimentazione clinica dei medicinali: conflitto di interesse

- ✓ **Conflitto di Interesse. «art. 3.4»**
- ✓ **L'art 3.4 non fa quindi divieto agli sperimentatori di ricevere compensi per la sperimentazione clinica dall'azienda sanitaria.** L'azienda sanitaria dovrà, però, soddisfare quanto richiesto dal PNA del 2016: disciplinare aziendale, somme dovute per il personale che confluiscono nel fondo aziendale e vengono evidenziate nel conto annuale, criteri di ripartizione concordati con le organizzazioni sindacali, tracciabilità dell'attività svolta fuori orario di servizio, affidamento all'RCPT del monitoraggio sull'effettiva implementazione di tali misure.
- ✓ **L'art. 3.4 era già presente nella bozza di contratto inviata per la consultazione pubblica ed è stato ripreso integralmente dal Contratto incluso nel “Documento di Fast-track per la sperimentazione clinica dei farmaci e dei dispositivi medici”.**

Indagine conoscitiva per delineare il quadro della organizzazione e delle attività dei Comitati Etici

- ✓ **Obiettivo:** valutare come indirizzare al meglio le attività del CCNCE nella predisposizione di linee di indirizzo mirate al miglioramento continuo
- ✓ **Tutti i Comitati Etici recensiti dall'Osservatorio** sulle Sperimentazioni Cliniche dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
- ✓ Questionario contenenti le seguenti sezioni: dati generali del Comitato Etico (CE); composizione del CE; segreteria del CE; disponibilità finanziaria; caratteristiche e volume di attività; procedure/strumenti utilizzati dal CE; trasparenza; networking e formazione; ambiti ritenuti prioritari per il miglioramento
- ✓ Il questionario è stato **inviato a maggio 2019** ai Presidenti dei Comitati Etici. Sono stati inviati successivi solleciti ai non rispondenti. Sono stati inclusi nel rapporto tutti i **Comitati Etici che hanno risposto entro il 31 luglio 2019**.

**Standards and Operational
Guidance for Ethics Review
of Health-Related Research
with Human Participants**



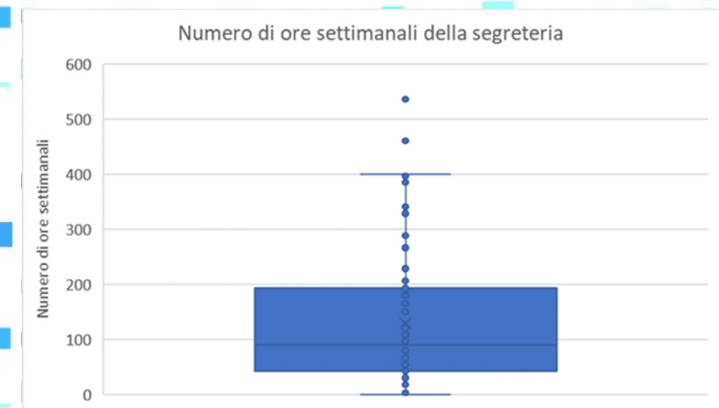
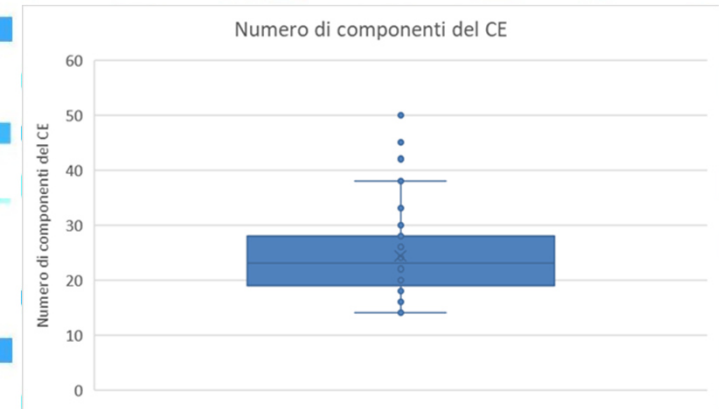
Standard for Ethical Committees

- **Entities that establish EC** (*composition, resources, independence, training, transparency, accountability and quality*)
- **Members of EC** (*ethical basis for decision making, decision making procedures*)
- **Secretariat, staffing and administration of EC** (*written policies and procedures*)
- **Researchers** (*researchers' responsibilities*)

WHO. Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants, 2011

Indagine conoscitiva per delineare il quadro della organizzazione e delle attività dei Comitati Etici

- ✓ Hanno risposto 74 CE su 90 (82,2%) censiti da OsSC a maggio 2019
- ✓ **Anno di istituzione:** media 2011 (range 1973-2018).
- ✓ **Numero di componenti:** media 24,3 (range 14-50)
- ✓ **N° esperti esterni:** media 1,41 (range 0-44)
- ✓ **Segreteria:** in media 2,9 persone dedicate a tempo pieno (range 0-12) e 2,1 a tempo parziale (range 0-10). Contratto a tempo indeterminato: 53,2% delle figure a tempo pieno e 61.3% delle figure a tempo parziale. In media vengono dedicate alle **attività di segreteria 128,6 ore alla settimana.**



Indagine conoscitiva per delineare il quadro della organizzazione e delle attività dei Comitati Etici

Tra le **procedure diffuse in più dell'80% dei CE**, vi è:

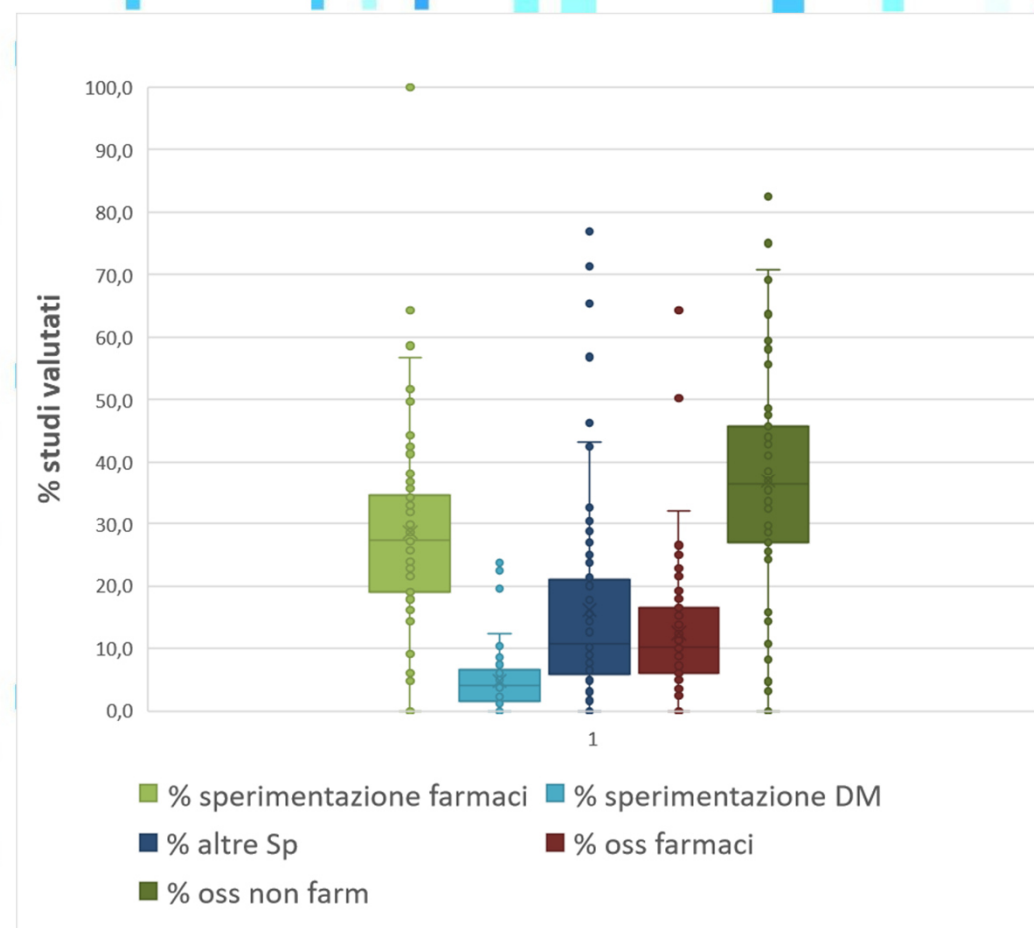
- la valutazione rapida per le richieste ritenute urgenti (in media 4,4 giorni),
- il sito internet aggiornato periodicamente (97,1%),
- l'aggiornamento annuale delle dichiarazioni COI (85,8%),
- la pubblicazione del regolamento del CE (97,3%).

Tra le **attività meno diffuse** vi è:

- la procedura per la valutazione di studi a rischio minimo (48,8%),
- la presenza di una piattaforma online per la presentazione delle domande non inviate tramite OsSC (31,9%),
- l'organizzazione di almeno 1 evento formativo nel 2018 (31,1%).

Indagine conoscitiva per delineare il quadro della organizzazione e delle attività dei Comitati Etici

- **Le sperimentazioni cliniche su farmaco rappresentano il 28,6% del totale degli studi valutati dai CE (range 0%-100%); le sperimentazioni su DM rappresentano il 4,8% del totale (range 0-23,7%).**



Ambiti ritenuti prioritari per il miglioramento dai Comitati Etici – temi proposti dal CNCCE

	Percezione rilevanza 4 o 5 (scala da 1 a 5)
Definizione di criteri comuni per le iniziative di formazione dei componenti delle segreterie e dei Comitati Etici	80,8%
Definizione di criteri comuni per la qualificazione delle attività delle segreterie	75,0%
Definizione di criteri comuni (ad esempio utilizzo di check-list) da adottare nella valutazione dei protocolli di studio da parte del Comitato Etico	71,2%
Criteri per individuare studi a bassa complessità valutabili con procedure semplificate	64,4%
Valutazione etica di studi in particolari condizioni (ad esempio studi di non inferiorità, studi adattivi)	43,1%

Ambiti ritenuti prioritari per il miglioramento dai Comitati Etici – temi proposti dai CE

	N° Comitati Etici
Definizione di criteri e procedure (<i>consulenze di etica clinica, studi prospettici per registri/sorveglianze, popolazione pediatrica con utilizzo di placebo, normativa in materia di privacy negli studi osservazionali, valutazione delle richieste di utilizzo/raccolta di campioni biologici per studi futuri, valutazione per studi di fase IV vs osservazionali, studi di intervento e/o osservazionali su soggetti incoscienti, studi osservazionali prospettici post-market con dispositivo medico, procedure comuni di interazione tra CE nella valutazione di studi/emendamenti, interazione tra CE e Istituzioni sanitarie ai fini della valutazione della fattibilità locale, monitoraggio degli studi: responsabilità del CE</i>)	13
Attività per migliorare la qualità dell'attività dei CE e delle segreterie (<i>audit, convegni annuali, confronto tra CE per protocolli complessi, sito web unico nazionale, rete nazionale segreterie tecnico-scientifiche, requisiti per specifiche figure professionali, core competencies, quali professionalità nelle segreterie</i>)	11
Modulistica, tariffe, contratto unico a livello nazionale (<i>modulistica, lettera al MMG, tariffe uniche, contratto</i>)	6
Consenso informato	5
Assicurazione (<i>aggiornamento e chiarimenti su DM 14/09/2009, criteri assicurativi per i componenti del comitato etico, valutazione delle polizze/certificati assicurativi, assetti assicurativi nelle sperimentazioni no profit</i>)	4
Varie (<i>incontri in Sede AIFA per confronto con Autorità Competente, Interfacciarsi con i CE per risolvere problematiche OsSC, Riorganizzazione registro studi osservazionali con farmaci, Registro nazionale sugli usi compassionevoli</i>)	4

Indagine conoscitiva – Conclusioni I

- **Risorse a supporto delle attività** dei Comitati Etici: la segreteria.
 - Documento di standard dei CE dell'OMS *“il CE deve avere a disposizione staff di supporto, adeguato per numero e competenze in modo da poter assolvere al meglio alle proprie responsabilità tecniche ed amministrative”*.
 - Il 75% dei CE rispondenti ha assegnato un punteggio molto elevato (tematica considerata molto rilevante) al tema della definizione di criteri comuni per la qualificazione delle attività delle segreterie.
- **Le sperimentazioni cliniche su farmaci rappresentano meno di 1/3 degli studi** esaminati in un anno dai Comitati Etici (21% attribuibile a sperimentazioni sui DM/altri interventi; il 49% a studi osservazionali).

Indagine conoscitiva – Conclusioni II

- **Procedure** per qualità e tempestività del lavoro dei CE: procedura che consenta ai ricercatori/altre parti interessate di segnalare e discutere problemi/criticità solo nel 39% dei CE
 - Secondo l’OMS per assicurare la trasparenza, l’accountability e la qualità del lavoro dei CE uno degli aspetti importanti è proprio quello di assicurare che *“i ricercatori, i partecipanti alla ricerca e altri soggetti interessati abbiano modo di poter presentare eventuali problemi o criticità; queste lamentele debbono essere esaminate da un ente terzo rispetto al CE stesso e debbono essere avviate tempestivamente le conseguenti azioni ove necessarie”*.

Indagine conoscitiva – Conclusioni III

- **Formazione dei componenti dei CE:** solo il 31% dei CE ha dichiarato che nel 2018 è stato organizzato almeno un evento formativo per i componenti del CE.
 - L’OMS ha dedicato uno specifico standard *“Formazione sugli aspetti etici della ricerca, su come le considerazioni etiche si applichino a diversi tipologie di ricerca, su come il CE conduce le sue valutazioni deve essere assicurata ai componenti quando vengono inseriti nel CE e periodicamente durante la loro successiva partecipazione”*.
 - L’80% dei CE rispondenti ritiene molto rilevante la definizione di criteri comuni per le iniziative di formazione dei componenti delle segreterie e dei Comitati Etici.

Le attività del Centro Nazionale di Coordinamento dei Comitati Etici

- Contratto unico sperimentazione clinica di farmaci e dispositivi medici
- **Indagine conoscitiva** per delineare il quadro della organizzazione e delle attività dei Comitati Etici
- **Consenso informato**: linee di indirizzo e template

**Informazione
efficace**

**Un processo non
un modulo**

**Informazioni
essenziali,
linguaggio semplice**

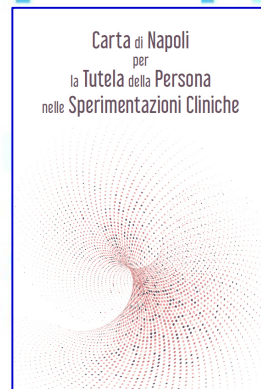
Semplificazione e armonizzazione della documentazione necessaria



Figure 1: Paperwork required
for regulatory review of the
research described in panel 1

Lancet Reward, 2014

Centralità della tutela



Centralità del principio della **inderogabile preminenza** della tutela della dignità e dei diritti all'autodeterminazione, alla sicurezza, al benessere e alla riservatezza della persona inclusa negli studi clinici, **rispetto ad ogni altro interesse.**

Richieste pervenute al GCNCE

Interpretazioni
della normativa

Richieste di semplificazione
(in contrasto però con la
normativa esistente)

Segnalazioni rispetto alle
attività dei Comitati Etici

Richieste di chiarimenti sul
contratto

Attività future

- Completamento delle attività sul **contratto**: Contratto DM (in via di pubblicazione), Contratto sperimentazioni no-profit, Aggiornamento in caso di novità a livello nazionale/operatività dei Regolamenti Europei
- Completamento delle attività sul **Consenso informato**: sperimentazioni minimamente invasive, volontari sani. ...
- Individuazione di **criteri comuni**: formazione componenti del CE e delle segreterie, qualificazione delle segreterie