

COMITATO ETICO E MONITORAGGIO DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

1. Definizione e riferimenti normativi

Il monitoraggio viene definito nelle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP -D.M. 15 luglio 1997 punto 1.38) come *“la supervisione dell’andamento di uno studio clinico per garantire che questo venga effettuato, registrato e relazionato in osservanza del protocollo, delle Procedure Operative Standard (SOP), delle Good Clinical Practices e delle disposizioni normative applicabili”*.

In Italia la legislazione in materia ha affidato al Comitato Etico non solo la valutazione dei protocolli, ma anche il monitoraggio degli stessi, sia pure senza entrare nei dettagli. Pertanto è suo compito riesaminare periodicamente ogni studio in corso ad intervalli appropriati, in base al grado di rischio per i soggetti, almeno una volta l’anno, e svolgere attività di supporto tecnico per la valutazione delle reazioni avverse serie ed inattese, nonché degli eventi avversi.

In particolare l’attività di monitoraggio svolta dal Comitato Etico (CE) dovrebbe essere inserita in un contesto svincolato da aspetti puramente formali e/o burocratici, in quanto trova la sua ragion d’essere proprio nella definizione delle Good Clinical Practices europee (GCP-ICH):

“La Buona Pratica Clinica è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L’aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l’attendibilità dei dati relativi allo studio.”

La tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei pazienti che partecipano allo studio insieme alla qualità dei dati raccolti quindi costituiscono la priorità fondamentale delle GCP e sono l’obiettivo primario del monitoraggio.

2. Obiettivi fondamentali

Nel monitoraggio delle sperimentazioni cliniche, come previsto dalle GCP-ICH, è importante verificare che:

- a) i diritti e il benessere dei soggetti siano tutelati;
- b) i dati riguardanti la sperimentazione siano accurati, completi e verificabili per mezzo dei documenti originali;
- c) la conduzione della sperimentazione sia conforme a quanto stabilito dal protocollo o dagli emendamenti approvati, alle GCP-ICH ed alle disposizioni normative applicabili.

3. Che cosa monitorare

In un progetto di monitoraggio rientrano tutti gli aspetti della sperimentazione come:

❖ **la revisione dei documenti essenziali (All. 1)**

(I documenti essenziali sono quei documenti che permettono di valutare la conduzione di uno studio clinico e la qualità dei dati prodotti. Questi documenti servono a dimostrare la conformità dello sperimentatore, dello sponsor e del monitor agli standard di Good Clinical Practice e a tutte le disposizioni normative applicabili).

❖ **la verifica della comprensione del protocollo tra il personale di reparto coinvolto**

❖ **la verifica dell’idoneità della struttura**

❖ **la valutazione dell’ idoneità dei soggetti arruolati**

❖ **le modalità di informazione ai pazienti**

❖ **la gestione e conservazione del farmaco**

❖ **la valutazione delle reazioni avverse serie ed inattese, nonché degli eventi avversi**

(Il monitor produce periodicamente dei reports riassuntivi sulle segnalazioni giunte al CE, apponendo inoltre un giudizio di gravità sulle stesse. Il CE prenderà atto in sede di riunione e discuterà SOLO i casi ritenuti di particolare interesse e gravità.)

❖ **la valutazione dell'andamento della sperimentazione attraverso**

1. **il rapporto sullo stato di avanzamento**
2. **il/i rapporto/i inerenti cambiamenti del protocollo**
3. **il/i rapporto/i di sicurezza**
4. **il rapporto finale dello sperimentatore**
5. **la spiegazione scritta fornita dallo sponsor o dallo sperimentatore in caso di conclusione anticipata della sperimentazione .**

(Tutti i rapporti, le notifiche, le richieste e le prestazioni necessarie dovranno essere accurati, completi, tempestivi, leggibili, datati e firmati dallo sperimentatore).

❖ **La valutazione del grado di rischio in itinere:**

In relazione ai rischi connessi con determinate sperimentazioni si potrebbe richiedere il GIUDIZIO CLINICO dello sperimentatore sull'impatto di eventi avversi seri e/o inattesi sulla sperimentazione in corso.

4. Monitoraggio attivo

Il monitoraggio attivo o in itinere, dovrebbe essere effettuato con la collaborazione del Centro in cui si svolge lo studio, in quanto ciò permetterebbe al Comitato Etico:

- 1) di partecipare direttamente all'attività sperimentale, constatandone le criticità e i punti deboli,
- 2) di svolgere interventi mirati (es. sensibilizzazione degli operatori, elaborazione di raccomandazioni),
- 3) di rapportarsi direttamente con lo sperimentatore.

Questa parte del monitoraggio rappresenta il punto di maggiore criticità in quanto spesso il collegamento con i ricercatori che conducono la sperimentazione è difficoltoso e sono carenti strutture/risorse adeguate per esercitare pienamente questa funzione.

In linea di massima il monitoraggio si potrebbe programmare all'atto dell'approvazione della sperimentazione con visite al Centro di cadenza annuale, per esempio, o più ravvicinate nel caso del particolare rischio cui possono essere esposti i partecipanti.

5. Con quali risorse e modalità

Il Comitato Etico individua il gruppo di monitoraggio tra i suoi componenti, oppure nella fase sperimentale delega tale attività alla Segreteria tecnico scientifica che effettuerà le visite presso i Centri.

L'accesso al Centro sarà concordato telefonicamente con lo Sperimentatore e preceduto dall'invio (30 gg prima) della **SCHEDA PER IL MONITORAGGIO IN ITINERE (AII.2)**, che sarà utilizzata nel corso della visita di monitoraggio.

L'incontro con lo sperimentatore sarà occasione per constatare in maniera diretta eventuali problemi/criticità emersi durante la conduzione dello studio e permetterà al Comitato Etico di uscire da un ruolo eccessivamente burocratico, divenendo una presenza effettiva, a garanzia della buona conduzione degli studi.

Per quanto riguarda la verifica della gestione e conservazione del prodotto sperimentale, oltre alle verifiche presso il Centro stesso, il monitor individuato effettuerà una visita presso la Farmacia interna dell'Azienda Ospedaliera, al fine di verificare l'osservanza di quanto previsto dalla normativa vigente.

Anche in questo la visita sarà concordata telefonicamente con il farmacista referente per la sperimentazione e verrà utilizzata la **SCHEDA PER IL MONITORAGGIO PRESSO LA FARMACIA (AII.3)**.

Il monitor riferisce al Comitato Etico sull'esito delle visite effettuate e in sede di riunione vengono decise eventuali azioni da intraprendere.

Annualmente la Segreteria tecnico-scientifica invia la relazione sul monitoraggio

effettuato presso i Centri ai componenti del CE ed alla Direzione Sanitaria dell'ASL 5 (**All.4** - Definizione delle procedure Operative per il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche in corso nei Centri).

6. Quando effettuare il monitoraggio

Le visite di monitoraggio possono essere effettuate:

- a) sia prima dell'inizio dello studio, con la revisione della documentazione relativa allo studio, con l'organizzazione dell'Investigator's file, in modo particolare per le sperimentazioni no-profit senza il monitor;
- b) durante lo studio per la verifica del rispetto del protocollo, dei dati raccolti, della corrispondenza della CRF alla cartella clinica etc;
- c) alla fine dello studio per verificare la completezza della documentazione raccolta e le modalità di ritiro dei campioni non utilizzati (**All.5**).

Riferimenti normativi

- DM 15 luglio 1997 e Allegato GCP_ICH
- DL.vo 211 del 24 gennaio 2003
- DM 12 maggio 2006