

“ICS MAUGERI SPA-SB”

COMITATO ETICO PER GLI ASPETTI ETICI DELLA PRATICA E DELLA RICERCA BIOMEDICA

STATUTO - REGOLAMENTO (ANNO 2018)

Art. 1 Istituzione - Composizione - Funzionamento

Il Comitato Etico (CE) della “ICS Maugeri Spa-SB” è un organismo indipendente, costituito secondo criteri di interdisciplinarietà, dotato di una propria autonomia funzionale e istituzionale, che ha il compito e la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere degli assistiti e delle persone coinvolte in sperimentazioni cliniche, fornendo pubblica garanzia di tale tutela.

Il CE agisce nel rispetto dei principi generali contenuti nelle principali si ispira al rispetto della vita umana, così come indicato nelle Carte dei Diritti dell’Uomo e del malato, nei Codici Deontologici vigenti del medico e delle altre riconosciute professioni sanitarie (Legge 42/1999, Legge 340/2000 e successive modifiche), segnatamente nella della deontologia medica nazionale e internazionale e in particolare nella revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki, nella Convenzione di Oviedo sui Diritti Umani e la Biomedicina del Consiglio d’Europa come attualmente strutturata, nelle Norme di Buona Pratica Clinica dell’ Unione Europea recepite dall’ordinamento italiano con il D.M. n. 162 del 15/07/97, nonché nelle raccomandazioni dei principali organismi internazionali (OMS, UNESCO, Associazione Medica Mondiale, Consiglio d’Europa, Parlamento Europeo) e infine nei documenti del Comitato Nazionale di Bioetica.

Il CE è costituito come sezione autonoma del “Comitato Etico IRCCS Lombardia”, di cui segue le linee di indirizzo, con delibera del CdA della “ICS Maugeri Spa-SB”, su proposta del Presidente, Legale Rappresentante dell’Istituzione, dopo riconoscimento della sua validità da parte della Regione Lombardia, in ottemperanza con la legislazione e la normativa vigente in materia (DL 24 giugno 2003 n. 211, e DM 12 maggio 2006, l. 189/2012, DM 8/2/2013 e DR Lombardia n.5493 del 25/6/2013).

Il CE opera esclusivamente per gli Istituti Scientifici di Pavia, Montescano, Tradate, Milano, Lumezzane, Castel Goffredo, Lissone, Veruno e Torino della ICS Maugeri SpA-SB, operativi nel territorio nazionale nell’osservanza e in applicazione della normativa vigente in materia; il suo parere è vincolante con riferimento alla realizzazione di ogni sperimentazione sull’ uomo.

Art.2 Indipendenza del Comitato Etico

L’indipendenza del CE rispetto alla “ICS Maugeri Spa-SB” è garantita:

- dalla mancanza di subordinazione gerarchica del CE nei confronti della struttura
- dalla assenza di rapporti gerarchici tra i diversi CE.
- dalla presenza di personale non dipendente dalla “ICS Maugeri Spa-SB”
- dalla estraneità e dalla mancanza di ogni tipo di conflitto di interesse dei membri del CE rispetto alla sperimentazione clinica proposta; a tal fine i componenti del CE firmano annualmente una dichiarazione

che li obbliga a non pronunciarsi per quelle sperimentazioni per le quali possano sussistere: a) un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto, tra cui il coinvolgimento nella progettazione, nella conduzione o nella direzione della sperimentazione;

b) rapporti di dipendenza con lo sperimentatore; c) rapporti di consulenza con l'azienda che produce il farmaco o il dispositivo o con il proponente della sperimentazione.

- dalla mancanza di cointeressi di tipo economico tra i membri del CE e le aziende del settore farmaceutico.

Art.3 Funzioni del Comitato Etico

Il CE svolge la sua attività nel rispetto della normativa regionale lombarda, nazionale e comunitaria, e delle linee-guida sancite dai documenti di istituzioni competenti in materia bioetica.

Il CE svolge le seguenti funzioni:

1 - valuta i protocolli di sperimentazione clinica e farmacologia, come stabilito nelle procedure operative adottate (SOP), per tutti gli aspetti indicati dalla normativa vigente e in ogni modo rilevanti ai fini del giudizio etico;

Per quanto attiene lo specifico ambito della sperimentazione clinica si definiscono, di seguito, le aree di competenza del CE.

Il CE esprime il suo parere in merito:

- alle sperimentazioni cliniche che valutano interventi farmacologici come previsto dal D.Lvo n.211 del 24/06/03 e dal DM del 17/12/04;
- alle sperimentazioni cliniche che valutano dispositivi medici e diagnostici;
- ai protocolli che valutano l'adozione di nuove procedure in ambito medico, chirurgico, diagnostico, riabilitativo;
- ad ogni procedura che implica l'uso di tessuti umani a scopo scientifico;
- ai protocolli che prevedono l'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica come definiti dal D.M. 08/05/03;
- agli studi osservazionali;
- ai protocolli applicati nell'uso compassionevole di farmaci;

Il CE Etico esprime il suo parere anche sugli studi osservazionali retrospettivi, promossi da gruppi di sanitari delle strutture di competenza, nell'ambito dell'attività di verifica e miglioramento della qualità assistenziale.

Su specifica richiesta valuta anche gli studi di ricerca finalizzata istituzionale, sponsorizzati dal Ministero della salute e/o da organismi regolatori europei.

2 - ha funzione consultiva sulle questioni etiche connesse con le attività scientifiche e di assistenza, a fronte della sua particolare competenza ed esperienza come luogo e momento di crescita e integrazione culturale tra le diverse discipline al fine di proteggere e promuovere i valori della persona umana;

3 - può, inoltre, proporre iniziative di informazione/formazione/aggiornamento di operatori sanitari relativamente a temi in materia bioetica nonché incontri di riflessione e approfondimento su tematiche etiche particolarmente rilevanti (rapporti tra Istituzioni, Operatori e Pazienti, qualità delle cure, relazione medico-paziente in tutti i suoi aspetti ivi compresi quelli psicologici e morali, rapporti tra biotecnologie avanzate e medicina, questioni etiche connesse a problematiche di fine vita).

Nel formulare il parere sulle sperimentazioni clinico farmacologiche il CE si attiene alle proprie procedure operative (SOP).

Art. 4 – Composizione e durata del mandato

Il CE è composto di membri interni ed esterni alla “ICS Maugeri Spa-SB”, rappresentativi di competenze multidisciplinari, in grado di garantire le qualifiche e l’esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti; i membri del CE hanno documentata conoscenza e esperienza nelle sperimentazioni stesse e nelle materie di competenza del CE.

A tal fine il CE comprende:

- a) tre clinici
- b) un medico di medicina generale territoriale
- c) un pediatra
- d) un biostatistico
- e) un farmacologo
- f) un farmacista del servizio sanitario regionale o un suo sostituto permanente
- g) il direttore sanitario o un suo sostituto permanente
- h) il direttore scientifico o un suo sostituto permanente
- i) un esperto in materia giuridica e assicurativa.
- l) un medico legale
- m) un esperto di bioetica
- n) un rappresentante dell’area delle professioni sanitarie
- o) un rappresentante del volontariato o dell’associazionismo di tutela dei pazienti.
- p) un esperto in dispositivi medici
- q) un esperto in genetica
- r) un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata
- s) un esperto in nutrizione
- t) un esperto in procedure invasive e semi-invasive

Per comprendere tutte le competenze relative agli aspetti inerenti la sperimentazione, i componenti di cui ai punti m, n, o non potranno essere medici.

Nel caso di valutazioni inerenti aree non coperte da propri componenti il CE può convocare, per specifiche consulenze, esperti estranei al CE stesso.

Lo sperimentatore, il promotore o altro personale partecipante alla sperimentazione, fornisce, su richiesta del CE, informazioni su ogni aspetto dello studio.

A garanzia d’indipendenza del CE, almeno un terzo dei suoi membri non ha rapporti di dipendenza con l’Ente stesso, non intrattiene cioè rapporti di lavoro a tempo pieno, parziale o di consulenza con Fondazione.

I membri restano in carica 3 anni e l’incarico è rinnovabile, come da disposizioni normative, una sola volta. Tale limitazione non si applica ai membri *ex-officio*.

In caso di dimissioni o di decadenza di uno dei membri prima della fine del mandato, il rappresentante legale dell’ente provvede alla sua tempestiva sostituzione e ne chiede il riconoscimento alla Regione Lombardia.

Decadono dalla carica i membri per i quali intervengono condizioni soggettive od oggettive di incompatibilità e, in ogni caso, ostate alla posizione e funzione rivestita nel CE, tenuto conto dell’imparzialità che l’organismo richiede e dei possibili conflitti di interesse.

E’ dichiarato decaduto dalla funzione di membro del CE chi risulti per tre volte consecutive assente ingiustificato alle riunioni o comunque non partecipi ad almeno i 2/3 delle sedute a cui è stato convocato.

I membri del CE non possono delegare altri in proprio luogo.

Nella seduta d’insediamento, i membri del CE eleggono, a maggioranza assoluta, con voto palese, al proprio interno, un Presidente, di norma esterno all’Ente, un Vice Presidente, approvano lo Statuto e il

Regolamento e stabiliscono le modalità operative e quelle della loro revisione in conformità al disposto normativo.

L'elenco dei membri del CE con le relative qualifiche è pubblicamente disponibile attraverso l'Osservatorio Ministeriale sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali ed il sito internet della "ICS Maugeri Spa-SB".

Art. 5 Funzioni del Presidente

Il Presidente ha le seguenti funzioni:

- riveste il ruolo di rappresentante ufficiale e portavoce del CE
- è referente per eventuali criticità sia di carattere scientifico-clinico che di carattere bioetico, emerse nel corso dell'attività del CE
- trasmette al rappresentante legale dell'ente istitutivo il parere del CE Etico per l'eventuale integrazione della composizione del CE e per la sostituzione dei membri decaduti e/o dimessi
- mantiene rapporti e scambi di informazione con enti istituzionali sia locali che nazionali (Ministero della Salute, Comitato Nazionale di Bioetica, Assessorato alla sanità regionale) e con altri comitati etici
- collabora con la Direzione dell'Ente al fine di assicurare modalità organizzative, risorse e strumenti sufficienti per un efficiente funzionamento del CE
- modera e conduce le riunioni con particolare attenzione ad assicurare spazio e possibilità di espressione a tutte le componenti rappresentate nel CE
- è firmatario e garante delle decisioni, verbalizzate, assunte dal CE
- è garante dell'applicazione del Regolamento del CE e delle Procedure Operative adottate.

Il Vice Presidente sostituisce in tutte le sue funzioni il Presidente in caso di assenza o di temporaneo impedimento. Coadiuvato il Presidente che può conferirgli specifici incarichi.

Il Presidente eletto del CE dura in carica tre anni e il suo mandato può essere riconfermato una sola volta.

Art.6 Doveri dei Componenti

I Membri del CE:

- sono responsabili in prima persona del lavoro svolto nel CE, che non possono delegare ad altri
- in base alle modalità operative interne, possono essere designati in qualità di relatori dal Presidente per specifiche sperimentazioni
- devono essere disponibili a partecipare a periodici corsi di aggiornamento per le tematiche di competenza del CE - sono tenuti alla segretezza sugli atti connessi alla loro attività nel CE
- devono comunicare alla Segreteria l'eventuale impossibilità a partecipare alla riunione almeno 24 ore prima della stessa

Art. 7 –Ufficio di Segreteria

Il CE si avvale di un ufficio di Segreteria per lo svolgimento delle attività di carattere amministrativo-scientifico a supporto del CE.

L'ufficio di Segreteria partecipa alle riunioni con funzioni di consulenza, supporto e verbalizzazione.

7.1 L'Ufficio di Segreteria ha l'incarico di:

- ricevere le domande di parere e verificare che la documentazione allegata sia completa;
- inserire le domande considerate ammissibili nell'ordine del giorno della seduta del CE
- predisporre la convocazione della seduta del CE e curarne l'ordine del giorno
- inviare la documentazione completa relativa ai nuovi protocolli, agli emendamenti e agli altri argomenti all'ordine del giorno (eventi avversi, comunicazioni, etc.) ai membri competenti;
- tenere rapporti informativi tra il CE, gli sperimentatori e gli sponsor;
- tenere l'archivio dei verbali delle sedute, nonché di ogni altro documento disponibile;

- conservare in archivio tutta la documentazione pervenuta a supporto di ogni singola sperimentazione per almeno quindici anni dal termine della stessa;
 - istituire e aggiornare il registro delle sperimentazioni in formato elettronico;
 - inserire i dati richiesti nell'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche (OsSC);
 - inviare informazione al Ministero della Salute dell'avvenuta autorizzazione alla sperimentazione, secondo quanto previsto dalla normativa vigente;
 - predisporre l'elenco delle sperimentazioni da sottoporre a revisione annuale;
 - redigere il verbale della seduta che dovrà comunque almeno indicare:
 - orario, data e luogo della riunione;
 - presidente e membri presenti e assenti;
 - punti di discussione all'o.d.g. e relativi pareri motivati;
 - elenco dei documenti esaminati per esprimere la valutazione
 - membri che si allontanano dalla riunione quando si esaminano protocolli in cui possano avere conflitti di interesse;
 - data e firma del presidente, del vice presidente o di un membro delegato;
- Il verbale della seduta viene inviato ai membri del CE contestualmente alla convocazione della seduta successiva.

Art. 8 – Richiesta di parere

8.1 - La richiesta di autorizzazione a condurre la sperimentazione da parte del proponente la ricerca va indirizzata al Presidente e inviata alla Segreteria del CE, completa dei documenti e del numero di copie previste, così come dettagliato, a seconda della tipologia dello studio, sul sito internet del CE (v.file "Documenti per studi clinici.doc" riportato nell'appendice 1).

Sullo stesso sito sono consultabili i files:

- Linee guida per la redazione dei documenti richiesti
- Farmacogenetica – Linee guida e modulo di consenso informato

8.2 - La segreteria del CE controlla la completezza della documentazione. Qualora la documentazione risulti incompleta la pratica rimarrà sospesa in attesa di valutazione. Le pratiche che dopo i 6 mesi dal primo invio della documentazione non siano modificate e integrate in modo idoneo saranno considerate non più valutabili e occorrerà ripetere la richiesta di parere ex novo.

8.3 - Le richieste di autorizzazione correttamente presentate vengono inserite nell'ordine del giorno della prima seduta utile del CE.

8.4 - Il dossier completo degli studi viene reso disponibile a tutti i membri per via telematica: i documenti in formato cartaceo sono esaminabili durante la seduta.

Art. 9 – Criteri di valutazione e monitoraggio

La valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici da parte del CE ha come riferimento quanto previsto dal decreto legislativo n. 211/03, dalla Dichiarazione di Helsinki nella sua versione più aggiornata, dalla convenzione di Oviedo, dalle richiamate 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 dei singoli soggetti coinvolti nello studio costituiscono i fattori più importanti da considerare da parte del CE e prevalgono sugli interessi della scienza e della società. Il CE, nell'esprimere parere, tiene conto di tutti i criteri specificati al comma 3 dell'art. 5 del D.M. 12 maggio 2006.

Valutazione

9.1 Il CE esamina le richieste di parere ed esprime, all'unanimità o in mancanza di unanimità tramite voto palese, la propria valutazione, secondo i criteri riportati nell'Appendice 2. Detto parere può essere formulato secondo le seguenti tipologie:

- **PARERE FAVOREVOLE**, con l'indicazione che il Protocollo potrà essere attuato, così come presentato (la richiesta di modifiche minori, per esempio al consenso informato, non richiede un ulteriore passaggio in Comitato e viene formalizzato attraverso l'Ufficio di segreteria)
- **PARERE FAVOREVOLE SUBORDINATO** all'accettazione di modifiche da apportare al protocollo
- **PARERE SOSPENSIVO CON RICHIESTA DI MODIFICHE E/O INTEGRAZIONI**, nel caso che il protocollo, per le problematiche rilevate, debba ripassare in CE, per il riesame dei chiarimenti forniti dal proponente
- **PARERE SFAVOREVOLE**, in quanto ritenuto eticamente e/o scientificamente non giustificato.

Viene fissato a 6 mesi dalla data del verbale di "Parere Favorevole Subordinato" o di "Parere Sospensivo" con richiesta di modifiche e/o integrazioni il tempo utile per presentare in Segreteria le modifiche e i chiarimenti richiesti, dopodiché le pratiche saranno considerate non più valutabili e occorrerà ripetere la richiesta di parere ex novo.

9.2 Se uno o più membri del CE esprimono parere contrario alla maggioranza, le motivazioni di tale parere, chiaramente definite, saranno, su loro richiesta, verbalizzate ed eventualmente riportate anche nel Parere finale come Parere di minoranza.

9.3 Il Parere, per quanto riguarda protocolli di sperimentazione clinica di medicinali, viene espresso nei termini temporali previsti dagli artt. 6 e 7 del D.Lvo 211 del 24/06/03. Il verbale, in formato cartaceo, viene firmato da tutti i membri presenti alla seduta in occasione della seduta successiva. Tutti i documenti cartacei relativi ai pareri emessi (estratti di verbale, pareri inseriti in Osservatorio, ecc.) sono firmati dal Presidente o, in caso di sua indisponibilità, dal Vice Presidente o da un membro a ciò delegato della Segreteria del CE, al fine di ottemperare al rispetto dei tempi di legge.

9.4 Il CE può richiedere, qualora non sia chiamato a esprimere Parere Unico, la modifica della formulazione del consenso informato per i pazienti che accedono alle proprie strutture; in caso di richiesta di Parere Unico può richiedere modifiche all'intero protocollo di ricerca.

9.5 Il CE ha competenza a giudicare tutti gli aspetti del protocollo. Il CE deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.

Monitoraggio

Ciascun protocollo approvato sarà sottoposto a monitoraggio durante l'effettuazione della sperimentazione.

9.6 Per ottemperare agli obblighi di monitoraggio il CE richiede e prende atto della seguente documentazione, che deve essere inviata a cura dello sperimentatore e/o dal promotore/referente:

- la comunicazione dell'effettivo inizio dello studio;
- le relazioni periodiche (ogni 6 mesi per studi di durata annuale e una volta l'anno per studi di durata superiore all'anno) sullo stato di avanzamento della ricerca;
- la segnalazione di tutti gli eventi avversi gravi e inattesi relativi al farmaco in studio, con indicazione del protocollo di riferimento e possibilmente un parere scritto dello sperimentatore relativamente al profilo di sicurezza del farmaco alla luce di tali segnalazioni;
- la segnalazione di eventuali criticità e problematiche presentatesi nel corso della sperimentazione e tali da interferire con la corretta conduzione della stessa;
- l'eventuale rinuncia o interruzione dello Studio con le relative motivazioni;
- la comunicazione della conclusione dello Studio e una relazione finale dettagliata sull'esito dello stesso.

9.7 In base all'esito dei dati emersi dal monitoraggio il CE ha facoltà di revocare il parere precedentemente emesso.

9.8 Il CE si riserva ogni ulteriore attività ispettiva che ritenga necessaria.

L'analisi dei casi clinici particolarmente complessi viene elaborata collegialmente secondo un paradigma decisionale che comprende:

- 1) la valutazione di quello che dovrebbe essere il "comportamento obbligato" (per legge, deontologia o regolamenti aziendali)
- 2) la valutazione del comportamento eticamente giustificabile orientato sia nei confronti del bene del paziente (in ossequio al principio di beneficalità) che al rispetto e coinvolgimento del medesimo nei confronti delle decisioni che lo riguardano (in ossequio al principio di autonomia), senza peraltro trascurare anche elementi di appropriatezza sociale (nel rispetto del principio di giustizia).

Art. 10 – Convocazioni

Il quorum strutturale o costitutivo dei componenti del CE è dato dal numero dei membri obbligatori richiesti per la seduta, così come definito dalla DGR 5493/2013. Il numero legale perché la seduta sia valida è rappresentato dalla metà più uno del suddetto quorum.

Il quorum funzionale o deliberativo necessario per approvare una decisione è dato dal 50% più uno dei presenti con diritto di voto.

Nella prima riunione dopo l'insediamento il CE, presieduto dal membro più anziano, elegge con voto palese, a maggioranza degli aventi diritto al voto, il Presidente, che assume subito la direzione dei lavori, e il Vicepresidente.

Nella prima seduta vengono approvati lo Statuto, il Regolamento e le procedure operative del Comitato.

I membri di cui ai punti r, s, t dell'art 2 dello Statuto devono essere presenti quando il CE valuti studi afferenti alle loro specifiche competenze, a pena di non validità del parere emesso. La loro convocazione e partecipazione alle altre sedute è possibile, ma facoltativa. In funzione delle competenze richieste per la valutazione degli studi in agenda, nella lettera di convocazione viene indicato ai membri del CE il livello di opportunità della loro presenza alla seduta.

Il CE si riunisce di norma ogni quattro settimane, e comunque ogni volta che se ne ravvisi la necessità, in ottemperanza alle tempistiche imposte dalla normativa (D.Lvo n.211 del 24 giugno 2003). Il calendario, almeno semestrale, delle riunioni viene reso disponibile a richiesta, ed è consultabile sul sito internet della "ICS Maugeri Spa-SB", unitamente alle date di scadenza per la presentazione delle richieste di parere.

L'iter procedurale delle domande di sperimentazione è attivato, quando siano pervenute la domanda dello sponsor e dello sperimentatore, unitamente a tutti i documenti previsti in base alla tipologia dello studio. Gli studi saranno inseriti nell'ordine del giorno solo dopo la verifica della completezza della documentazione presentata. (D. Lvo 211/2003, art. 2a) Di tale documentazione deve far parte, nel caso di studi sponsorizzati, il contratto già firmato dallo Sponsor. Nel caso di studi spontanei che la richiedano l'assicurazione studio-specifica deve essere finalizzata.

L'Ufficio di Segreteria predispone l'ordine del giorno delle riunioni, in base al materiale pervenuto; invia, non appena disponibile, tale materiale ai membri del CE; convoca i membri del CE di norma almeno 10 giorni prima della seduta.

Alla seduta del CE possono essere chiamati a partecipare i responsabili delle sperimentazioni per illustrare i protocolli presentati, qualora se ne ravvisi la necessità.

Il CE potrà avvalersi, con compiti esclusivamente consultivi, anche di membri esterni qualificati, nominati per il caso specifico dal Presidente del Comitato, esperti nelle materie o negli argomenti che formano oggetto di particolari questioni sottoposte al suo parere, purché essi non vi abbiano un coinvolgimento diretto.

Le sedute del CE non sono pubbliche.

Il CE può essere convocato d'urgenza nell'arco di una settimana dalla richiesta, qualora sussistano casi di particolare difficoltà etico-decisionale che richiedano pareri urgenti. A tale scopo, è istituita la possibilità di riunire, su richiesta inviata dalla Direzione Sanitaria di uno degli Istituti, una commissione ristretta dei componenti del CE, individuati secondo le specifiche competenze, per la discussione di casi urgenti inerenti la prassi clinica.

Nel caso non sia prevista nell'Ordine del Giorno della riunione in calendario la valutazione di alcun protocollo, la seduta si svolge in presenza di una commissione ristretta che delibera per l'attività di normale amministrazione del CE.

Delle sedute del Comitato è redatto verbale attestante le valutazioni, approvazioni e pareri resi.

Tenuto anche conto delle esigenze di tutela della riservatezza nel trattamento di dati personali, i verbali integrali delle sedute del CE sono depositati presso la Segreteria del Comitato stesso.

A richiesta dei soggetti interessati e legittimati, la Segreteria del CE potrà rilasciare estratto del verbale contenente i dati e le informazioni strettamente attinenti il soggetto richiedente.

La sottoscrizione dell'estratto di verbale da parte del Presidente del CE certifica l'autenticità e piena corrispondenza del documento al verbale generale.

Art. 11- Aspetti Economici

In attesa di diverse disposizioni Regionali si applicano le seguenti indicazioni

11.1 Ai sensi del D.M. 18/3/98, allegato 1, 5.1, gli oneri per il funzionamento del CE e dell'Ufficio di Segreteria sono a carico degli sponsor che commissionano le sperimentazioni, ad eccezione di quanto previsto dal DM del 17/12/04 relativo agli studi no-profit.

11.2 La richiesta di valutazione di uno studio deve essere accompagnata da una lettera di impegno in cui lo sponsor dichiara che verserà, al momento della sottomissione della richiesta di parere al CE per le attività da questo svolte, la somma di:

- **Euro 7000,00** per gli oneri di istruzione, di esame e di valutazione dei protocolli e rilascio del Parere Unico di sperimentazione clinica dei farmaci in cui il CE è Centro Coordinatore
- **Euro 4000,00** per gli oneri di istruzione, di esame e di valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica dei farmaci e dei dispositivi medici e diagnostici in cui il CE non è Centro Coordinatore
- **Euro 2000,00** per oneri di istruzione, di esame e di valutazione di emendamenti (la semplice presa d'atto non comporta alcun pagamento)

L'ente istitutivo estenderà ai membri del CE l'assicurazione per responsabilità civile prevista per il proprio personale e garantirà ad essi la tutela legale in eventuali procedimenti penali in cui vengano coinvolti uno o più componenti del Comitato in relazione all'adempimento delle funzioni previste.

Il CE vigilerà perché:

- siano assunte a carico dello sponsor le eventuali spese aggiuntive che la struttura dovesse affrontare per la sperimentazione e l'idonea copertura assicurativa dei soggetti
- sia escluso ogni tipo di contrattazione diretta di compensi tra sponsor e personale partecipante alla sperimentazione

Art 12 Archiviazione

12.1 Tutta la documentazione presentata al CE nonché tutta la corrispondenza relativa all'attività del CE sarà protocollata ed archiviata dalla Segreteria. In particolare, tale archiviazione includerà:

- L'atto costitutivo, i documenti storici, il regolamento e le procedure operative del CE;
- L'elenco di tutti i membri del comitato - quelli attuali e quelli che si sono succeduti - inclusa la loro qualifica e l'istituzione di appartenenza;
- Il registro delle sperimentazioni cliniche e dei pareri emessi;
- La modulistica preparata dal CE per l'ottimizzazione del lavoro del comitato stesso;

- Tutta la documentazione inviata dai richiedenti il parere;
- La corrispondenza con i richiedenti o con altre parti interessate;
- L'agenda di tutte le riunioni;
- I verbali di tutte le riunioni;
- Tutta la documentazione relativa ai monitoraggi, inclusi i rapporti periodici dello sperimentatore e la sintesi conclusiva dello studio;
- La documentazione relativa agli studi nonché quella relativa agli eventi avversi;

12.2 Tutta la documentazione relativa ai singoli studi viene conservata per almeno quindici anni dal termine dello studio.

12.3 Lo statuto e le procedure operative sono pubblicamente disponibili e accessibili alle parti interessate sul sito web del CE. Tutta la documentazione è a disposizione delle Autorità Regolatorie.

Art. 13 Trasparenza

Il presente Statuto-Regolamento e il dettaglio delle procedure operative del CE sono pubblicamente disponibili, insieme con l'elenco e le relative qualifiche dei membri nominati, presso l'Ufficio di Segreteria e sul sito Internet del CE nonché sull'Osservatorio Ministeriale per le sperimentazioni cliniche sui medicinali.

Art. 14 - Modifiche allo Statuto – Regolamento

Il presente Statuto-Regolamento può essere modificato in seguito a richiesta dei due terzi dei membri del CE o qualora gli organi competenti (Regione Lombardia, Ministero della Sanità, Comitato Nazionale di Bioetica e Federazione Nazionale dei Comitati Etici) emanino norme o direttive cogenti.

Appendice 1

DOCUMENTAZIONE NECESSARIA PER LA VALUTAZIONE DI STUDI CLINICI (EX DM 21/12/2007 E DGR 5493 DEL 25/06/2013) (Anno 2018)

SPERIMENTAZIONI CLINICHE FARMACOLOGICHE

STUDI INTERVENTISTICI

Promotore

Lettera di trasmissione (lettera di intenti), in duplice copia, della richiesta di autorizzazione (CTA Form) indirizzata al Presidente della ICS Maugeri Spa SB, Via Salvatore Maugeri 4 - 27100 Pavia, nella quale siano indicati:

- Numero EudraCT,
- Codice protocollo assegnato dal promotore,
- Titolo dello studio per esteso
- Offerta economica (compenso per caso completato, compenso per i casi non completati, eventuali rateizzazioni del pagamento) nonché la fornitura gratuita del farmaco
- Dichiarazione sulla natura del Promotore: commerciale, no-profit o se si tratta di studio promosso da FSM

10

Per la valutazione del protocollo, in qualità di Centro Collaboratore, si richiede la seguente documentazione (lista 1.b – appendice 5 del Decreto 21.12.2007):

- 2 copie del supporto elettronico contenente copia della documentazione (lista 1b) e dell'appendice 5
- 2 copie della pagina di copertina contenente il numero EudraCT, stampata dall'OsSC
- 2 copie della lettera di trasmissione
- 2 copie del modulo di domanda (CTA Form), stampato dall'OsSC
- 2 copie della delega del promotore che autorizza a presentare la domanda in sua vece se il richiedente non è il promotore
- 5 copie del modulo di Informazione e di Consenso del paziente completi di data e numero di versione
- 2 copie delle disposizioni per il reclutamento
- 2 copie del materiale da consegnare ai soggetti (diari, questionari, ecc.)
- 2 copie del protocollo di studio completo di data e numero di versione
- 5 copie del riassunto del protocollo in italiano, redatto secondo il modello proposto dal CE completo di data e numero di versione
- 2 copie della Peer Review dello studio (se disponibile)
- 2 copie delle valutazioni sul rischio-beneficio se non già presenti nel protocollo, rischio previsto dei trattamenti e delle procedure da attuare (compreso dolore, disagio, rispetto del diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e mezzi per evitare e/o gestire eventi imprevisti o indesiderati), motivazione per l'esclusione di persone appartenenti a gruppi vulnerabili (es. minori, soggetti con incapacità temporanea o permanente, ecc.)

- 2 copie delle considerazioni etiche da parte dello sperimentatore responsabile del coordinamento (o principale, in caso di monocentrica), se non già presenti nel protocollo
- 2 copie della Investigator's Brochure (IB), completa di data e numero di versione (per i prodotti autorizzati nell'Unione Europea, utilizzati secondo l'AIC, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto può sostituire l'IB)
- 2 copie di precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico, se non descritti nell'IB
- 2 copie della valutazione rischio/beneficio assoluto, se non descritto nell'IB
- 2 copie della Polizza assicurativa studio specifica (ex DM 14/7/2009) e certificato assicurativo (per gli studi promossi da ICSM può essere presentata copia della richiesta/questionario per stipula Polizza assicurativa)
- 2 copie della documentazione relativa all'eventuale indennità per mancato guadagno o rimborso spese per i soggetti partecipanti allo studio
- 2 copie Elenco (in italiano) di tutti gli esami diagnostico-laboratoristici previsti dal protocollo di studio presso il nostro Istituto
- 2 copie del verbale di approvazione del protocollo e del consenso informato rilasciato dal Comitato Etico coordinatore (Parere Unico)
- 2 copie della lettera di informazione per il medico curante
- 2 copie richiesta di emissione fattura per valutazione protocollo
- 2 copie dell'elenco dei Centri partecipanti con l'identificazione del Centro Coordinatore
- 2 copie della bozza di contratto (formato word all'interno del CD); lo studio verrà valutato dal CE solamente in presenza del contratto già perfezionato e firmato dal Promotore (triplice copia); il contratto deve rispettare i requisiti minimi come previsto dal modello ex DGR 1818 del 06/03/2013

Richiesta Parere Unico

Per la valutazione del protocollo, in qualità di Centro Coordinatore, si richiede la seguente documentazione (lista 1.a– appendice 5 del Decreto 21.12.2007):

- 2 copie del supporto elettronico contenente copia della documentazione (lista 1a) e dell'appendice 5
- 2 copie della pagina di copertina contenente il numero EudraCT, stampata dall'OsSC
- 2 copie della lettera di trasmissione
- 2 copie del modulo di domanda (CTA Form), stampato dall'OsSC
- 2 copie della lista delle Autorità Competenti di altri Paesi alle quali è stata presentata la domanda e relative decisioni (*se disponibili al momento dell'invio della domanda*)
- 2 copie o riassunti di eventuali *scientific advices*
- Se il richiedente non è il promotore, delega del promotore che autorizza a presentare la domanda in sua vece
- 5 copie del modulo di Informazione e di Consenso del paziente completi di data e numero di versione
- 2 copie delle disposizioni per il reclutamento
- 2 copie del materiale da consegnare ai soggetti (diari, questionari, ecc.)
- 2 copie del protocollo di studio completo di data e numero di versione
- 5 copie del riassunto del protocollo in italiano, redatto secondo il modello proposto dal CE completo di data e numero di versione
- 2 copie della Peer Review dello studio (se disponibile)
- 2 copie delle valutazioni sul rischio-beneficio se non già presenti nel protocollo, rischio previsto dei trattamenti e delle procedure da attuare (compreso dolore, disagio, rispetto del diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e mezzi per evitare e/o gestire eventi imprevisti o indesiderati), motivazione per

- l'esclusione di persone appartenenti a gruppi vulnerabili (es. minori, soggetti con incapacità temporanea o permanente, ecc.)
- 2 copie delle considerazioni etiche da parte dello sperimentatore responsabile del coordinamento (o principale, in caso di monocentrica), se non già presenti nel protocollo.
 - 2 copie della Investigator's Brochure (IB), completa di data e numero di versione (per i prodotti autorizzati nell'Unione Europea, utilizzati secondo l'AIC, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto può sostituire l'IB)
 - 2 copie del Dossier del Prodotto Medicinale Sperimentale (IMPD completo) che riporti i riassunti delle informazioni relative alla qualità, alla fabbricazione e all'analisi di controllo dell'IMP e i dati relativi a studi non clinici e all'impiego clinico (Appendici 1, 2, 3 del Decreto 21.12.2007)
 - 2 copie dell'IMPD semplificato per i medicinali noti
 - 2 copie del riassunto delle Caratteristiche del Prodotto RCP (per i prodotti autorizzati nell'UE, utilizzati secondo l'AIC, l'RCP può sostituire l'IMPD e la IB)
 - 2 copie della descrizione di tutte le sperimentazioni in corso con lo stesso IMP
 - 2 copie, se l'IMP è prodotto nell'UE ma non ha AIC in UE, dell'autorizzazione alla fabbricazione, ai sensi dell'art. 13 comma 1 del D.Lvo 211/03 e della Direttiva 2001/20/CE
 - Se l'IMP non è prodotto nell'UE e non ha AIC in UE:
 - _ 2 copie della Certificazione della persona qualificata di uno stato membro che attesti che a) il sito di produzione opera in accordo con norme di buona fabbricazione per lo meno equivalenti alle norme di buona fabbricazione in vigore in UE, oppure che ogni lotto di produzione è stato sottoposto a tutte le analisi, test o controlli rilevanti e necessari per confermarne la qualità
 - _ 2 copie del Certificato dello status GMP di ogni sostanza biologica attiva
 - _ 2 copie dell'autorizzazione all'importazione nello stato membro e dell'autorizzazione alla produzione dell'Officina del paese terzo dalla quale viene importato l'IMPD, ai sensi dell'art. 13 comma 1 del D.Lvo 231/03 e della Direttiva 2001/20/CE
 - 2 copie del Certificato di analisi per il prodotto test (qualora le impurezze non siano giustificate dalle specifiche o quando siano rilevate impurezze inattese
 - 2 copie degli studi sulla sicurezza virale (*ove applicabile*)
 - 2 copie delle disposizioni applicabili relative a sperimentazioni o medicinali con caratteristiche particolari, ad esempio medicinali contenenti OGM, stupefacenti, radiofarmaci
 - 2 copie di esempi di etichetta in italiano
 - 2 copie del Certificato di idoneità TSE (*ove applicabile*)
 - 2 copie della Polizza assicurativa studio specifica (ex DM 14/7/2009) e certificato assicurativo per gli studi promossi da ICSM può essere presentata copia della richiesta/questionario per stipula Polizza assicurativa)
 - 2 copie della documentazione relativa all'eventuale indennità per mancato guadagno o rimborso spese per i soggetti partecipanti allo studio
 - 2 copie Elenco (in italiano) di tutti gli esami diagnostico-laboratoristici previsti dal protocollo di studio presso il nostro Istituto
 - 2 copie della lettera di informazione per il medico curante
 - 2 copie richiesta di emissione fattura per valutazione protocollo ed emissione Parere Unico
 - 2 copie dell'elenco dei Centri partecipanti
 - 2 copie della bozza di contratto (formato word all'interno del CD); lo studio verrà valutato dal CE solamente in presenza del contratto già perfezionato e firmato dal Promotore (triplice copia); il contratto deve rispettare i requisiti minimi come previsto dal modello ex DGR 1818 del 06/03/2013

Sperimentatore

- 2 copie della scheda finanziaria compilata con il Responsabile Amministrativo e controfirmata dal Direttore dell'Istituto
 - 2 copie della dichiarazione di assenza di conflitto di interessi/rapporti di tipo economico con lo Sponsor
 - 2 copie della richiesta di approvazione da parte del CTS/CTV e relativo estratto di approvazione del CTS/CTV dell'Istituto.
 - 2 copie della dichiarazione firmata con lista di tutti i documenti inviati, che attesti che i documenti presenti nel CD-rom corrispondono ai documenti inviati in via cartacea.
- Qualora per l'esecuzione della sperimentazione sia necessario il rilascio di certificazioni/garanzie/validazioni da parte dei Laboratori di Analisi dell'istituto, si prega di contattare preventivamente il Responsabile del Laboratorio o l'Ufficio Qualità Centrale dell'Istituzione.

STUDI OSSERVAZIONALI (EX DETERMINAZIONE 20.03.2008)

Premessa

Tutti gli studi osservazionali da intraprendere presso la ICSM, devono essere sottoposti alla valutazione del Comitato Etico.

Gli studi riguardanti un farmaco per poter essere considerati non sperimentali devono soddisfare le seguenti condizioni:

- Il farmaco deve essere prescritto nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia
- La prescrizione del farmaco in esame deve essere parte della normale pratica clinica
- La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto deve essere del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio (ove applicabile)
- Le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente

Per la valutazione del protocollo si richiede la seguente documentazione:

Promotore

- 2 copie del supporto elettronico contenente copia della documentazione
- 2 copie della richiesta di autorizzazione (lettera di intenti) indirizzata al Presidente della ICS Maugeri Spa SB, Via Salvatore Maugeri 4, 27100 Pavia, nella quale sia indicata l'offerta economica (compenso per caso completato, compenso per i casi non completati, eventuali rateizzazioni del pagamento)
- 2 copie della dichiarazione sulla natura del Promotore: commerciale, no-profit o se si tratta di studio promosso da ICSM (appendice 1 Determinazione 20.03.2008)
- 2 copie della dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio
- 5 copie del modulo di Informazione e di Consenso del paziente completi di data e numero di versione (solo per gli studi nei quali vi sia un rapporto diretto con i soggetti)
- 2 copie del protocollo di studio completo di data e numero di versione
- 5 copie del riassunto del protocollo in italiano, redatto secondo il modello proposto dal CEC completo di data e numero di versione
- 2 copie del verbale di approvazione del protocollo e del consenso informato rilasciato dal Comitato Etico coordinatore (Parere Unico)
- 2 copie della lista delle informazioni da raccogliere (CRF)

- 2 copie Elenco dei Centri partecipanti allo studio
- 2 copie della descrizione delle procedure utili a garantire la confidenzialità delle informazioni
- 2 copie della bozza di contratto (formato word all'interno del CD); lo studio verrà valutato dal CE solamente in presenza del contratto già perfezionato e firmato dal Promotore (triplice copia); il contratto deve rispettare i requisiti minimi come previsto dal modello ex DGR 1818 del 06/03/2013

Sperimentatore

- 2 copie della scheda finanziaria compilata con il Responsabile Amministrativo e controfirmata dal Direttore di Istituto
 - 2 copie della dichiarazione di assenza di conflitto di interessi/rapporti di tipo economico con lo Sponsor
 - 2 copie della richiesta di approvazione da parte del CTS/CTV e relativo estratto di approvazione del CTS /CTV dell'Istituto.
 - 2 copie della dichiarazione firmata con lista di tutti i documenti inviati, che attesti che i documenti presenti nel CD-rom corrispondono ai documenti inviati in via cartacea.
- Qualora per l'esecuzione della sperimentazione sia necessario il rilascio di certificazioni/garanzie/validazioni da parte dei Laboratori di Analisi dell'Istituto, pregasi contattare preventivamente il Responsabile del Laboratorio o l'Ufficio Qualità Centrale dell'Istituzione.

PROTOCOLLI DI USO COMPASSIONEVOLE

Sono regolamentati dal D.M. 8 maggio 2003.

Per la valutazione del protocollo si richiede la seguente documentazione:

1. 1 copia Domanda di autorizzazione sottoscritta dal Direttore dell'Unità Operativa e dal medico responsabile del trattamento del/dei pazienti
2. 1 copia del Modulo di Assunzione Responsabilità – Uso compassionevole – sottoscritta dal medico responsabile del trattamento del/dei pazienti
3. 1 copia della Letteratura che riporti studi clinici di fase III conclusi o in corso o, in casi particolari di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, studi clinici di fase II conclusi, in cui sia stato somministrato il farmaco in oggetto a pazienti simili a quelli cui si intende somministrare lo stesso farmaco
4. 1 copia della Modalità di impiego del farmaco (posologia e durata della terapia)
5. 1 copia del Foglio informativo e consenso informato ad hoc per il paziente con data e numero di versione
6. 1 copia della lettera di informazione al Medico Curante.
7. 1 copia della Dichiarazione della fornitura gratuita del farmaco da parte dell'impresa autorizzata
8. 1 copia relazione clinica del paziente con indicate le motivazioni che hanno portato alla richiesta
9. Scheda tecnica o Investigator's Brochure del medicinale oggetto della richiesta
10. 1 copia della Notifica ad AIFA da parte del Medico con assunzione di responsabilità da inviare via mail a: usocompassionevole.rsc@aifa.gov.it
11. 1 copia del Protocollo di somministrazione
12. 1 copia del Modulo di segnalazione Eventi Avversi
13. 1 copia della dichiarazione firmata con lista di tutti i documenti inviati, che attesti che i documenti presenti nel CD-rom corrispondono ai documenti inviati in via cartacea.

Per le richieste successive di inserimento di pazienti nel protocollo è consentito far riferimento alla documentazione i cui ai punti 3), 4), 7) e 9) già presentata dallo sperimentatore, purché risalente entro i tre anni precedenti.

La documentazione (sottolineata) indicata ai punti 1), 2) 5) 6) e 8) deve invece essere sempre presentata

PROTOCOLLI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA DI DISPOSITIVI MEDICI

Secondo le note del Ministero della Salute n. DGFDM/6636/I.5.i.m.2 del 04.03.2005 e n. DGFDM.VI/6821/P-I.5.i.m.2 del 26.02.2007.

Per la valutazione del protocollo si richiede la seguente documentazione:

Promotore

Lettera di trasmissione (lettera di intenti), in triplice copia, della richiesta di autorizzazione indirizzata al Presidente della ICS Maugeri Spa SB, Via Salvatore Maugeri 4 - 27100 Pavia, nella quale siano indicati:

- Titolo dello studio per esteso
- Offerta economica (compenso per caso completato, compenso per i casi non completati, eventuali rateizzazioni del pagamento) nonché la fornitura gratuita del dispositivo
- 3 copie del contratto tra il promotore e l'Istituto dove si svolgerà la sperimentazione già finalizzato e firmato dal Promotore; il contratto deve rispettare i requisiti minimi come previsto dal modello ex DGR 1818 del 06/03/2013.
- Dichiarazione sulla natura del Promotore: commerciale, no-profit o se si tratta di studio promosso da ICSM

Sperimentatore

- 2 copie del supporto elettronico contenente copia della documentazione in valutazione
- 2 copie del protocollo di studio completo di data e numero di versione
- 5 copie del riassunto del protocollo in italiano, completo di data e numero di versione
- 5 copie del modulo di Informazione e di Consenso del paziente completi di data e numero di versione
- 2 copie della scheda raccolta dati (CRF)
- 2 copie della scheda tecnica
- 2 copie della Certificazione della marcatura CE
- 2 copie della Notifica al Ministero della Salute (per i dispositivi privi di marcatura CE o marcati CE ma modificati nelle caratteristiche e/o nella destinazione d'uso rispetto)
- 2 copie della Autorizzazione Ministeriale alla specifica sperimentazione del dispositivo
- 2 copie della Polizza assicurativa e certificato assicurativo (per gli studi promossi da FSM può essere presentata copia della richiesta/questionario per stipula Polizza assicurativa)
- 2 copie della lettera di informazione per il medico curante
- 2 copie richiesta di emissione fattura per valutazione protocollo
- 2 copie dell'elenco dei Centri partecipanti con l'identificazione del Centro Coordinatore
- 2 copie Elenco (in italiano) di tutti gli esami diagnostico-laboratoristici previsti dal protocollo di studio presso il nostro Istituto

- 2 copie della dichiarazione firmata con lista di tutti i documenti inviati, che attesti che i documenti presenti nel CD-rom corrispondono ai documenti inviati in via cartacea.
- 3 copie del contratto tra il promotore e l'Istituto dove si svolgerà la sperimentazione già finalizzato e firmato dal Promotore; il contratto deve rispettare i requisiti minimi come previsto dal modello ex DGR 1818 del 06/03/2013.

EMENDAMENTI (EX DECRETO 21 DICEMBRE 2007)

Per la valutazione degli emendamenti sostanziali al protocollo, come definiti al paragrafo 4.2.3 dell'Allegato 1 al D.M.

21.12.2007, si richiede la seguente documentazione:

- 1 copia del supporto elettronico contenente copia della documentazione in valutazione
- 1 copie della dichiarazione firmata con lista di tutti i documenti inviati, che attesti che i documenti presenti nel CD-rom corrispondono ai documenti inviati in via cartacea.
- 1 copia della domanda di autorizzazione e di parere ai comitati etici per un emendamento sostanziale (Appendice 9 del D.M. 21.12.2007)
- 1 copia della documentazione pertinente a supporto della domanda di valutazione dell'emendamento come previsto al punto I. della stessa domanda di autorizzazione e di parere ai comitati etici per un emendamento sostanziale (Appendice 9 del D.M. 21.12.2007)
- Lettera di trasmissione che specifica il tipo di emendamento e i motivi
- Sintesi della proposta di emendamento
- Elenco dei documenti emendati (tipo, versione, data)
- Se del caso, le pagine modificate, con l'indicazione del vecchio e del nuovo testo
- Informazioni aggiuntive
- Commenti su eventuali aspetti innovativi dell'emendamento

A CHI INVIARE LA DOCUMENTAZIONE:

- Per tutti gli Istituti, la documentazione relativa a nuovi protocolli è da inviare presso la Segreteria di Direzione Scientifica per la valutazione da parte del Comitato Tecnico Scientifico (CTS) o Comitato Tecnico di Valutazione (CTV) di Istituto.
- La documentazione relativa a protocolli già valutati (es. documentazione integrativa, emendamenti, ecc.), è da inviare alla Segreteria del Comitato Etico, ICS Maugeri Spa-SB, Via Salvatore Maugeri 4 – 27100 PAVIA

Appendice 2

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE (Anno 2018)

Il Comitato adotta modalità esplicite e trasparenti di valutazione dei vari aspetti della sperimentazione che trovano la loro sintesi espressiva nella formulazione del parere motivato.

Il Comitato formula il proprio parere tenendo in particolare considerazione, oltre a tutti gli aspetti riassunti nei punti sotto riportati, l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori e l'adeguatezza della struttura sanitaria ove la sperimentazione viene condotta.

La valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica tiene conto del disposto della Legge 24/2017 e in particolare di quanto disposto all'art. 7 con riferimento alla responsabilità civile della struttura sanitaria e dell'esercente la professione sanitaria.

1. "Senso Clinico" e accettabilità di una sperimentazione

Il Comitato valuta la pertinenza e la rilevanza clinica della ricerca e del disegno dello studio rispetto al problema trattato e alla pratica clinica nel contesto clinico-epidemiologico. Nel percorso valutativo sono in modo particolare esaminati i seguenti punti:

- la plausibilità del beneficio del trattamento/intervento rispetto alle conoscenze biologiche, fisiopatologiche, cliniche, epidemiologiche sulla patologia che è oggetto dello studio, ovvero la razionalità dell'ipotesi in base al background scientifico della ricerca;
- la rilevanza delle risposte plausibili per un bisogno clinico-epidemiologico;
- le misure di esito (eventi/ end-point) se sono principali, rilevanti, univocamente definibili o piuttosto misure variabili secondarie, di rilevanza clinico-epidemiologica incerta, ottenute sulla base di end-point surrogati.
- la praticabilità del protocollo
- l'utilità clinica dei risultati attesi rappresentativi del problema/popolazione oltre che la loro significatività statistica.

2. La Validità Interna o Scientifica del protocollo

Il Comitato verifica la coerenza del disegno dello studio in relazione al raggiungimento degli obiettivi proposti ed in modo particolare prende in esame i seguenti punti:

- la comparabilità delle popolazioni/misure e le misure adottate per evitare sbilanciamenti tra gruppi;
- la comparabilità delle osservazioni;
- tipo e modalità del follow-up;
- la lunghezza dell'osservazione in un contesto istituzionale;
- la stima della dimensione del campione: pazienti/eventi;
- la valutazione della compliance al trattamento;
- la significatività statistica e la significatività clinica: le garanzie di probabilità confidente;
- il metodo di analisi dei risultati in relazione ai pazienti persi al follow-up;
- l'analisi degli end-point primari vs end point secondari;
- l'analisi dei risultati in base a "intention to treat" o "by treatment" (soggetti eleggibili, soggetti randomizzati, pazienti trattati, pazienti valutabili);
 - l'appropriatezza delle tecniche di analisi statistica in relazione al problema in studio.

3. La Generalizzazione dei Risultati (o Validità Esterna della Sperimentazione)

Il Comitato verifica se si è in presenza di un piano corretto per l'estrapolazione dei risultati alle popolazioni "reali". In particolare valuta:

- la rappresentatività epidemiologica della popolazione in studio;
- i criteri di selezione dei pazienti per l'ammissione/esclusione allo studio (criteri di definizione diagnostica della patologia in esame e delle sue complicanze/caratteristiche cliniche utilizzati per la selezione, scientificamente riconosciuti);
- la comparabilità dei gruppi studiati;
- il regime terapeutico;
- l'accuratezza delle misure di esito definite e rilevate in modo riproducibile;
- il tempo di realizzazione degli eventi;
- l'analisi statistica relativa agli end point principali;
- l'analisi dei risultati in base alla metodica "intention to treat";
- la coerenza dei benefici attesi con i risultati di altri studi pubblicati;
- l'esplicitazione delle misure epidemiologiche in modo "relativo" e/o "assoluto"

4. La Fattibilità

Il Comitato verifica la fattibilità della sperimentazione nella specifica realtà locale che propone la sperimentazione con riferimento ai seguenti punti:

- la possibilità di arruolare un numero adeguato di soggetti;
- la disponibilità di spazi;
- l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
- la disponibilità di adeguate risorse di personale, strutturali e tecnologiche e assenza di costi per l'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari.

5. Gli Aspetti Etici della Sperimentazione

La partecipazione di pazienti a studi clinici che prevedono la randomizzazione è lecita a livello etico se si è in presenza di incertezza sugli interventi "quando in scienza e coscienza, non si sa quale tra due trattamenti sia il migliore" ed inoltre i rischi e gli inconvenienti siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri.

Ogni ricerca condotta sulla specie umana deve essere condotta nel rispetto di tre principi etici fondamentali: il rispetto per la persona dei pazienti, il principio di beneficenza, il principio di giustizia.

Lo sperimentatore, o una persona da lui designata, deve informare con completezza il soggetto o, se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, il suo rappresentante legalmente riconosciuto, di tutti gli aspetti inerenti lo studio, inclusi le informazioni scritte ed il parere favorevole/approvazione del CE.

La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento.

Il personale di reparto deve essere a conoscenza del protocollo sperimentale e delle sue implicazioni.

Una copia del consenso informato deve essere inclusa nella cartella clinica del soggetto ed una copia deve essere consegnata al soggetto.

Qualora il soggetto accetti che il medico di famiglia sia informato della sua partecipazione allo studio, si raccomanda allo sperimentatore di informare il medico curante del soggetto in merito alla sua partecipazione allo studio. Qualora il soggetto non accettasse tale comunicazione nei confronti del medico di famiglia, potrà partecipare esclusivamente a studi clinici che si esauriscono in ambito di degenza ospedaliera.

E' richiesto allo Sponsor di assumere l'impegno formale a pubblicare i risultati degli studi, indipendente dal fatto che siano soddisfacenti o meno.

6. Il Consenso Informato

Il CE prenderà in considerazione l'adeguatezza delle modalità di somministrazione delle informazioni al soggetto quale elemento necessario ai fini dell'adozione di un parere favorevole. Al potenziale partecipante, prima della sua inclusione in uno studio, dovrebbero essere fornite le migliori informazioni al momento disponibili, in un linguaggio comprensibile e dovrebbero essere fornite ampie opportunità e incoraggiamento a formulare domande, escludendo ogni possibilità di inganno ingiustificato, influenze indebite e intimidazioni.

Un requisito necessario che la scheda informativa ed il consenso informato devono avere è la coerenza con il protocollo. Perché un consenso sia espresso in modo informato è importante che le informazioni siano mirate al problema, prive di dettagli inutili, non rilevanti che possono indurre confusione, e di tecniche espressive accattivanti che possano indurre il potenziale soggetto alla partecipazione.

Il testo delle informazioni deve essere chiaro, redatto in una lingua comprensibile al paziente e privo di termini tecnici, o gergali di difficile comprensione.

Il consenso informato non deve essere veicolo della comunicazione medico-paziente altrimenti fruibile.

Si riporta di seguito una serie di prescrizioni da esplicitare nella somministrazione delle informazioni al potenziale partecipante alla sperimentazione:

- la partecipazione ad uno studio che implica ricerca;
- gli obiettivi dello studio (ed i metodi della ricerca);
- il/i trattamento/i previsto/i dallo studio e la probabilità di un'assegnazione per randomizzazione ad uno dei trattamenti;
- le procedure che saranno seguite per la realizzazione dello studio, comprese tutte le procedure invasive;
- quale tipo di miglioramento ci si propone di raggiungere attraverso la sperimentazione;
- le responsabilità del soggetto;
- i benefici che il soggetto e gli altri si possono realisticamente attendere come risultato della ricerca, i rischi che possono correre (e ove è applicabile l'embrione, il feto, o il neonato), gli effetti collaterali prevedibili e il disagio in cui può prevedibilmente incorrere il soggetto in conseguenza della sua partecipazione alla ricerca. Qualora non sia previsto alcun beneficio clinico per il soggetto, il soggetto deve esserne consapevole;
- i trattamenti/procedure finora provati efficaci, che possono essere disponibili per il soggetto ed i loro potenziali benefici e rischi importanti, al fine di aiutare i potenziali partecipanti a fare una scelta consapevole;
- informazioni corrette sulla copertura assicurativa connessa alla realizzazione dello studio ed il risarcimento del soggetto o della sua famiglia o delle persone a suo carico;
- le eventuali spese previste per il soggetto che partecipa alla sperimentazione.
- la partecipazione del paziente allo studio è volontaria e l'individuo è libero di rifiutare la propria partecipazione e di ritirarsi dalla ricerca in qualunque momento senza essere penalizzato e senza perdere i benefici cui avrebbe altrimenti diritto. Devono essere evitate pressioni manifeste o latenti;
- allo/agli addetti al monitoraggio, o allo/agli addetti alla verifica, al CE per le sperimentazioni ed alle Autorità Regolatorie sarà consentito l'accesso diretto alla documentazione medica originale del soggetto per una verifica delle procedure dello studio clinico e/o dei dati, senza violare la riservatezza del soggetto nella misura permessa dalle leggi e dalle regolamentazioni applicabili e che, firmando un modulo per il trattamento dei dati sensibili, il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto sta autorizzando tale accesso;
- l'adozione del documento predisposto dal CE sulla garanzia di riservatezza dei dati raccolti: la documentazione che identifica il soggetto sarà mantenuta riservata e, nella misura permessa dalla legge

e/o regolamenti applicabili, non sarà resa pubblicamente disponibile. Se i risultati dello studio saranno pubblicati, l'identità del soggetto resterà segreta;

- fornire a ciascun partecipante o suo rappresentante legalmente riconosciuto ogni notizia che possa modificare nel tempo la decisione di partecipare alla sperimentazione, così come sospendere la partecipazione di coloro per cui tale partecipazione possa evidenziarsi come nociva;
- i referenti da contattare per ulteriori informazioni riguardanti lo studio ed i diritti dei soggetti che partecipano allo studio e chi contattare nell'eventualità di un danno correlato allo studio;
- la fornitura gratuita del trattamento di specifici danni connessi alla ricerca;
- le circostanze prevedibili e/o le ragioni prevedibili per le quali la partecipazione del soggetto allo studio possa essere interrotta;
- la durata attesa della partecipazione del soggetto allo studio;
- il numero approssimativo dei soggetti che partecipano allo studio;
- lo sperimentatore o la persona da lui designata deve accertarsi della comprensione da parte del paziente dei rischi e benefici. Dovranno essere illustrate le terapie/procedure standard alternative o comunque quelle considerate altrettanto efficaci nel caso specifico quanto la procedura o il trattamento oggetto della ricerca per la patologia considerata, la durata delle terapie/interventi e dello studio.

Nel caso di sperimentazioni multicentriche il CE per le sperimentazioni può integrare/riformulare i moduli di informazione al paziente ed il consenso informato in rapporto a specifiche esigenze.

Lo sperimentatore dovrà ottenere dai soggetti l'assenso scritto, fornito senza alcuna costrizione, solo dopo che il soggetto abbia accumulato sufficiente conoscenza dei fatti rilevanti e delle conseguenze della sua partecipazione e abbia avuto tempo sufficiente per riflettere su tutti gli aspetti della sperimentazione che gli viene proposta e per consultarsi col medico di famiglia o con altre persone di sua fiducia.

Prima della partecipazione del soggetto allo studio, il consenso scritto deve essere datato e firmato dal soggetto e dalla persona che ha condotto la discussione relativa al consenso informato.

Se il soggetto o il suo rappresentante non sono in grado di leggere o scrivere, un testimone imparziale deve essere presente durante l'intera discussione e firmare e datare il modulo di consenso dopo l'eventuale assenso verbale del soggetto o del suo rappresentante.

Firmando il modulo di consenso, il testimone attesta che le informazioni contenute nel modulo stesso e qualsiasi altra informazione scritta sono state spiegate accuratamente al soggetto, o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, e sono state apparentemente comprese dagli stessi e che il consenso informato è stato liberamente fornito dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto.

Il modulo del consenso informato ed ogni altra informazione scritta, che deve essere fornita ai soggetti, devono essere riveduti ogni volta che sono disponibili nuove informazioni importanti per il consenso del soggetto. Qualsiasi modifica del modulo di consenso informato scritto e delle informazioni scritte deve ricevere l'approvazione/parere favorevole del CE per le sperimentazioni cliniche prima di essere usati. Il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto devono essere informati tempestivamente qualora divengano disponibili nuove informazioni rilevanti per la volontà del soggetto a continuare la sua partecipazione allo studio. La comunicazione di queste informazioni deve essere documentata.

7. Sperimentazione clinica sui minori

In aggiunta a tutte le altre prescrizioni previste dal presente regolamento e dalla normativa di riferimento, la sperimentazione clinica sui minori può essere intrapresa soltanto se esistono le seguenti condizioni (art. 4 D. Lgs.vo n. 211/03):

- i) 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;

- j) 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;
- k) lo sperimentatore o lo sperimentatore principale 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);
- l) 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;
- m) siano state seguite e linee guida scientifiche pertinenti, adottate dall' Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA);
- n) le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e ogni altro rischio prevedibile, in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo del minore; la soglia del rischio ed il grado di malessere devono essere definiti specificamente e continuamente monitorati;
- o) il protocollo sia stato approvato da un CE con competenza anche pediatrica o che si sia preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico;
- p) l'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della società.

8. Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato

Oltre ai requisiti di cui al punto 5 del Regolamento, la partecipazione ad una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o non hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità è possibile solo a condizione che:

- j) sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio per il soggetto stesso;
- k) la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione ed i relativi rischi e benefici;
- l) lo sperimentatore, o lo sperimentatore principale ove appropriato, tenga conto del desiderio esplicito di un soggetto in sperimentazione in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di rifiutare la partecipazione o di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;
- m) non vengano dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione delle indennità che, ove il promotore la sperimentazione sia un soggetto pubblico, potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad esso assegnati;
- n) la ricerca sia essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare un consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca e riguardi direttamente uno stato clinico che ponga a rischio la vita o determini una condizione clinica debilitante di cui il soggetto soffre;
- o) le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo; sia la soglia del rischio che il grado di malessere devono essere definiti specificamente ed essere continuamente monitorati;
- p) il protocollo sia stato approvato da un CE competente sia nel campo della malattia in questione, sia per quanto riguarda le caratteristiche proprie della popolazione di pazienti interessata, o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia e della popolazione di pazienti interessata;
- q) gli interessi dei pazienti prevalgano sempre su quelli della scienza e della società;
- r) vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale da sperimentare rechi al paziente un beneficio superiore ai rischi o che non produca alcun rischio.

Nei casi di incapacità temporanea, all'atto della riacquisizione delle proprie capacità decisionali, al soggetto deve essere richiesto il consenso informato al proseguimento della sperimentazione.

9. Lettera informativa al medico di medicina generale

E' compito dello sperimentatore informare il medico di medicina generale (o il pediatra di libera) in merito al coinvolgimento del paziente in una sperimentazione clinica mediante apposita scheda di comunicazione, al fine di agevolare la tempestiva segnalazione di possibili eventi avversi allo sperimentatore stesso e fornire risposte adeguate al paziente.

10. Ruolo dei Responsabili delle sperimentazioni cliniche

Il responsabile locale di sperimentazioni cliniche, farmacologiche e non, o di studi osservazionali (come già definiti nella determinazione dell'AIFA del 20.03.2008) può essere esclusivamente un operatore sanitario titolare di un rapporto professionale giuridicamente valido e amministrativamente definito con ICSM.

I titolari di contratto di collaborazione libero-professionale, i borsisti, e tutti i titolari di contratti flessibili, i dottorandi di ricerca e gli specializzandi possono promuovere uno studio clinico, o far parte del gruppo dei ricercatori indicati nel protocollo dello studio clinico approvato, purché specificamente autorizzati dal Responsabile della Struttura assistenziale vuoi di provenienza vuoi ospitante e dal Consiglio della Scuola di Specializzazione compatibilmente con le esigenze e le finalità assistenziali e formative della struttura presso cui prestano servizio e nei limiti consentiti dal proprio profilo professionale come precisato dalle leggi istitutive dei corsi universitari, dalla personale esperienza specifica e/o dal rapporto con ICSM.

I dottorandi, gli specializzandi, i borsisti e gli operatori sanitari frequentatori a qualsiasi titolo non hanno diritto, allo stato, a compensi per le prestazioni loro concesse e di fatto erogate nell'ambito degli studi clinici di cui sopra, in quanto da interpretarsi come attività formative tra quelle previste nei piani di studio.