

Si intendono per Procedure Operative Standard (SOP) le modalità concordate e adottate dal Comitato Etico Territoriale Area Vasta Emilia Nord, di seguito CE AVEN, per lo svolgimento delle attività di competenza come declinato al successivo art. 1. Tali procedure devono essere rese pubbliche per la tutela dei soggetti in sperimentazione ed a garanzia della trasparenza delle decisioni.

PROCEDURE OPERATIVE STANDARD PER IL FUNZIONAMENTO DEL COMITATO ETICO AREA VASTA EMILIA NORD

Versione 2 Approvata dal Comitato Etico Territoriale AVEN il giorno 10 settembre 2024

Indice	<i>pagina 1</i>
Art. 1 Aspetti generali	<i>pagina 2</i>
Art. 2 Adempimenti precedenti alla seduta del CE	<i>pagina 3</i>
Art. 3 Convocazione delle riunioni	<i>pagina 4</i>
Art. 4 Svolgimento delle sedute	<i>pagina 5</i>
Art. 5 Provvedimenti d'urgenza	<i>pagina 6</i>
Art. 6 Sedute telematiche	<i>pagina 7</i>
Art. 7 Richiesta di parere	<i>pagina 8</i>
Art. 8 Valutazione delle sperimentazioni	<i>pagina 10</i>
Art. 9 Riferimenti normativi ed aggiornamento periodico	<i>pagina 11</i>
Art. 10 Monitoraggio amministrativo	<i>pagina 11</i>
Art. 11 Firma degli atti	<i>pagina 11</i>
Art. 12 Uffici di Segreteria Tecnico-Scientifica del CE	<i>pagina 12</i>
Art. 13 Archiviazione	<i>pagina 16</i>
Art. 14 Sanzioni	<i>pagina 16</i>
Art. 15 Aspetti economici	<i>pagina 17</i>
<i>Appendice 1</i>	<i>pagina 20</i>

Sito internet <http://www.aou.mo.it/ComitatoEticoAVEN>

Referenti delle Segreterie Tecnico-Scientifiche:

Sede di Modena (Segreteria Centrale)

Anna Bianchi

bianchi.anna@aou.mo.it

tel. 059 422 5584

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Via Venceslao Santi, 14 - 9° piano – 41123 Modena

Sede di Reggio Emilia (Segreteria Locale)

Maria Francesca Paoli

MariaFrancesca.Paoli@ausl.re.it

tel. 0522 295506

AUSL IRCCS di Reggio Emilia, Infrastruttura Ricerca e Statistica, Edificio Spallanzani - Viale Umberto I n. 50

Sede di Parma (Segreteria Locale)

Federica Bonfanti

comitatoetico@ao.pr.it

tel. 0521 703 957

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Padiglione Cattani Via Gramsci, 14 - 43126 Parma

Sede di Piacenza (Segreteria Locale)

Corrado Confalonieri

c.confalonieri2@ausl.pc.it

tel. 0523 302 942

AUSL di Piacenza, Via G. Taverna 49 - 29121 Piacenza

Art. 1 Aspetti generali

1. Nell'ambito delle funzioni previste dal Regolamento, di cui all'art. 3, comma 8 del D.M. 30 gennaio 2023 "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici Territoriali", adottato con Delibera di Giunta Regionale n. 1029 del 19/06/2023, e ai sensi del D.M. 26 gennaio 2023 "Individuazione dei quaranta Comitati Etici Territoriali e del D.M. 30 gennaio 2023 "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici Territoriali", si definiscono, di seguito, le aree di competenza esclusiva del CE AVEN.

Il CE formula pareri di conformità a principi Etici in merito a:

- valutazioni delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di Fase I, II, III, IV per gli aspetti compresi nella Parte II della relazione di valutazione di cui all'articolo 7 del Regolamento UE n. 536/2014 ivi inclusa la valutazione degli aspetti relativi al protocollo di studio, compresi nella Parte I della relazione di valutazione di cui all'art. 6 del Regolamento (UE) n. 536/2014, congiuntamente con l'Autorità competente;
- valutazioni delle indagini cliniche sui dispositivi medici e delle indagini cliniche sugli IVD;
- valutazione degli studi osservazionali farmacologici.

2. Ai sensi dell'art. 1, comma 3, del D.M. 30 gennaio 2023 (Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici Territoriali), i CE possono esercitare anche le attività sin qui svolte dai Comitati Etici pre-esistenti, concernenti ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio di prodotti alimentari sull'uomo generalmente rimessa, per prassi internazionale, alle valutazioni dei Comitati, inclusa qualsiasi altra tipologia di studio avente altro oggetto di indagine solitamente sottoposta al parere dei CE, nonché le funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività di ricerca clinica e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona, ove non già attribuite a specifici organismi.

3. Ove non già attribuita a specifici organismi, il CE può svolgere funzioni in relazione a questioni etiche (in particolare quelle relative all'integrità psico-fisica, alla riservatezza e all'autonomia decisionale) connesse con le attività scientifiche e assistenziali, in fase sia di ricerca sia di comunicazione dei risultati, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona umana.

4. Il CE è costituito da membri interni ed esterni all'AVEN e rappresentativi di competenze multidisciplinari in modo da garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti, come previsto dal D.M. 30 gennaio 2023 "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici Territoriali".

5. In conformità a quanto previsto dall'art. 3, comma 5 del D.M. 30 gennaio 2023 il CE, può avvalersi, secondo le necessità, della consulenza a titolo gratuito di esperti esterni al CE stesso, con esperienza in specifiche aree non coperte dai membri. Tali consulenti possono partecipare senza diritto di voto alle sedute del CE, se convocati, con gli stessi obblighi dei membri in materia di riservatezza e di conflitto di interessi.

6. Il CE deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi studio clinico che coinvolga l'uomo.

7. Il CE può, inoltre, proporre iniziative di informazione/formazione/aggiornamento di operatori sanitari e ricercatori coinvolti in studi sull'uomo, relativamente a temi in materia bioetica e promuovere iniziative di sensibilizzazione su tematiche in materia di bioetica presso i cittadini.

8. Non rientrano invece nelle competenze dei CE le raccolte dei dati, retrospettivi o prospettici, promosse da gruppi di sanitari, operanti nella singola struttura di appartenenza, nell'ambito dell'attività di verifica e miglioramento della qualità assistenziale ed inserite in progetti istituzionali (attività di audit), senza interventi di Sponsor esterni.

9. Il CE si riunisce di norma una volta al mese, e comunque ogni volta che se ne ravvisi la necessità, in ottemperanza alle esigenze imposte dalla normativa. Il calendario delle riunioni deve essere reso disponibile unitamente alle date di scadenza per la presentazione delle richieste di parere sul sito web del CE.

10. Al fine della partecipazione del CE a specifiche procedure di valutazione coordinate e centralizzate promosse dalle autorità regolatorie EMA e AIFA e aventi tempistica stringente, il CE provvede ad esprimersi per via telematica secondo un'apposita sequenza temporale.

11. Alla seduta di insediamento i Componenti del CE devono sottoscrivere una dichiarazione di conflitto di interessi secondo quanto prescritto dall'art. 4, comma 2, lett. b) del D.M. 30 gennaio 2023 "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici Territoriali". Tale dichiarazione da rinnovare su base annuale e in caso di modifiche alla stessa, costituisce oggetto di valutazione da parte degli organismi della Regione e viene acquisita e archiviata dalla Segreteria Centrale del rispettivo CE. Tale dichiarazione deve essere resa anche dai Componenti della Segreteria Tecnico-Scientifica del CE di afferenza secondo il modello fornito dalla Regione.

Art. 2 Adempimenti precedenti alla seduta del CE

1. Le Segreterie del CE, ciascuna per la parte di propria competenza, registrano e protocollano ogni documento in ingresso utilizzando il programma di protocollazione in dotazione presso l'Azienda che ospita la sede della Segreteria stessa. È facoltà delle Segreterie avvalersi degli Uffici di Protocollo Aziendale, ove costituiti.

2. La sottomissione della documentazione al CE deve avvenire secondo le tempistiche e le modalità di invio riportate sul sito web del CE. Il link al quale fare riferimento è <http://www.aou.mo.it/ComitatoEticoAVEN>.

La documentazione dovrà essere inviata solo alla Segreteria Locale alla quale lo Sperimentatore afferisce. Il materiale ricevuto dalla Segreteria Centrale, ma relativo a Sperimentatori afferenti alle altre Segreterie Locali non viene preso in carico e sarà onere del mittente provvedere a ripetere correttamente l'invio.

3. L'iter procedurale per la richiesta di parere viene attivato a seguito dell'invio, da parte del Promotore (o suo delegato) e dello Sperimentatore, della documentazione prevista in base alla tipologia dello studio come da elenchi disponibili sul sito web del CE e secondo le modalità ivi indicate. Nel caso di sperimentazioni cliniche ai sensi del Regolamento (UE) 536/2014, il Promotore sottomette la documentazione prevista attraverso il Clinical Trials Information System (CTIS), osservando quanto prescritto dal citato Regolamento e dal relativo Allegato 1.

Le richieste di parere relative a studi, emendamenti ed usi terapeutici/eccezionali sono inserite nell'o.d.g. solo dopo verifica, da parte delle Segreterie del CE nei termini previsti dalla normativa, della completezza della documentazione presentata, corredata, ove previsto, della ricevuta di avvenuto pagamento delle relative tariffe stabilite ed indicate sul sito web del CE.

La verifica della fattibilità locale da parte dei rispettivi Uffici Competenti presso ciascuna Azienda, ove previsto, dovrà essere effettuata di norma prima dell'inserimento all'o.d.g. dandone opportuna comunicazione alla Segreteria Locale di riferimento.

Nel caso di documentazione incompleta, la Segreteria del CE che ha seguito l'istruttoria comunica per iscritto (via e-mail) al Promotore e/o allo Sperimentatore la richiesta di integrazione della stessa.

Qualora la suddetta documentazione non pervenga, previo sollecito, entro il termine massimo di 60 giorni, la Segreteria del CE può provvedere all'archiviazione del materiale in giacenza comunicandolo al Promotore.

Nel caso il Promotore intenda ritirare la richiesta di valutazione, la somma versata per l'esame è rimborsata da parte dei competenti Uffici su richiesta del Promotore stesso solo se il ritiro della medesima viene formalizzato prima dell'inserimento della pratica nell'o.d.g. della seduta del CE.

Il CE ha la facoltà di richiedere ogni altra documentazione ritenuta necessaria ai fini della formulazione del parere.

Art. 3 Convocazione delle riunioni

1. La Segreteria Centrale (SC) predispone, su indicazione del Presidente ed in base al materiale pervenuto, l'o.d.g. delle riunioni ed i relativi allegati, individuando specifici relatori per ogni pratica in esame.
2. Le Segreterie del CE mettono a disposizione, tramite il portale dell'area riservata, di norma non oltre una settimana prima della data prevista per la seduta, la documentazione relativa a tutte le pratiche poste all'o.d.g. ai membri del CE e ad eventuali consulenti esperti. L'area riservata è accessibile dal link <http://www.aou.mo.it/ComitatoEticoAVEN>.
3. La SC, su mandato del Presidente, trasmette la convocazione ai Componenti, ed agli eventuali consulenti esperti, almeno 5 giorni prima della data prevista per la seduta o comunque in tempo utile per la seduta stessa.
4. Solo per gli studi non di competenza esclusiva, ma appartenenti alle categorie dell'attività residuale, alle sedute del CE possono essere convocati esclusivamente i responsabili locali delle sperimentazioni (Principal Investigators), che possono partecipare insieme a collaboratori appartenenti al team locale dello studio, per fornire eventuali chiarimenti sui protocolli di studio presentati.
5. Le sedute del CE non sono pubbliche. Alle sedute del CE possono essere ammessi a partecipare, previa autorizzazione del Presidente, per giustificati motivi, figure quali specializzandi, dottorandi o altri, in linea con quanto previsto dall'art. 12 del Regolamento del CE. Al fine di tutelare la riservatezza delle informazioni, essi devono preventivamente sottoscrivere una dichiarazione d'impegno alla confidenzialità, corredata di copia del proprio documento di identità, delle informazioni di cui verranno a conoscenza durante la seduta. Tale dichiarazione viene conservata presso la SC.

Art. 4 Svolgimento delle sedute

1. Il Presidente del CE, in apertura di seduta, ne verifica la validità in base alla presenza di almeno la metà più uno dei membri come previsto dal Regolamento. Nel caso la composizione sia in numero dispari, il quorum che determina la validità della seduta è dato dal numero che, raddoppiato, supera il totale dei membri di almeno una unità. Il Responsabile della SC verifica che nel corso della seduta permanga il numero legale dei Componenti. La SC, inoltre, su indicazione del Presidente, acquisisce le dichiarazioni di conflitto di interesse dei membri e degli eventuali consulenti esperti rispetto ai protocolli di studio in esame. I membri o i consulenti del CE per i quali risulti un conflitto di interesse si astengono dalla discussione e dalla partecipazione al voto allontanandosi dalla seduta.

Almeno un Componente per ciascuna Segreteria partecipa alle sedute al fine di poter verbalizzare i pareri espressi per la propria area di competenza.

2. L'esame dell'o.d.g. prevede:

- illustrazione, da parte del Presidente, di eventuali comunicazioni o tematiche di carattere generale;
- esame delle nuove richieste di parere per studi ed emendamenti e, sulla base dei documenti esaminati, espressione di un parere motivato;
- esame delle nuove richieste di uso terapeutico/eccezionale e, sulla base dei documenti esaminati, espressione di un parere motivato, nonché ratifica delle richieste di uso terapeutico/eccezionale autorizzate dal Presidente come illustrato al successivo art. 5;
- esame dei protocolli di studio e degli emendamenti per i quali è stato espresso parere sospensivo e, sulla base della documentazione integrativa pervenuta, espressione di un parere motivato;
- discussione di varie ed eventuali.

3. I pareri sono approvati con maggioranza semplice. In caso di parità, prevale il voto del Presidente o, in sua assenza, del Vicepresidente/Vicepresidente Vicario. Se uno o più Componenti del CE esprimono parere contrario alla maggioranza, le motivazioni di tale parere, chiaramente definite, sono, su loro richiesta, verbalizzate ed eventualmente riportate anche nel parere finale come parere di minoranza.

Art. 5 Provvedimenti d'urgenza

1. Il Presidente del CE, come previsto dal Regolamento, assume, nei casi di improrogabile urgenza, ogni determinazione di competenza del CE, dandone comunicazione allo stesso nella prima seduta utile.

2. Le richieste relative a provvedimenti d'urgenza si applicano al/i singolo/i paziente/i oppure ad emendamenti di studi clinici già approvati e devono essere supportate dalle relative motivazioni cliniche e/o di sicurezza che rendono necessaria tale richiesta. Di norma, i provvedimenti d'urgenza non si applicano alle richieste di parere per studi clinici.

3. In riferimento alle richieste di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica o di uso in casi eccezionali di dispositivi medici privi di marcatura CE inviate con carattere di urgenza, ossia quando le condizioni cliniche del paziente rendano impossibile/non raccomandabile che la richiesta sia trattata in via ordinaria nella prima riunione utile del Comitato Etico, viene applicata la procedura di urgenza come previsto dal D.M. 07/09/2017 (art. 4, comma 2) e dal D.Lgs. 137/2022 (art. 11, comma 9). La richiesta con urgenza viene valutata da almeno un Componente con competenze cliniche relative alla patologia oggetto della richiesta e da un Farmacista/Farmacologo o da un Esperto in dispositivi medici/Ingegnere clinico individuati dal Presidente e/o dalla Segreteria Scientifica Centrale. Ottenuto il parere del referente individuato, la Segreteria pubblica in Area Riservata tutta la documentazione comprensiva di tale parere informando i Componenti i quali hanno, di norma, 2 giorni di tempo, dalla comunicazione della Segreteria, per inviare eventuali osservazioni. Entro la tempistica stabilita, o anche prima se possibile, dovrà essere raggiunta la maggioranza semplice di pareri favorevoli per poter rilasciare l'autorizzazione. L'autorizzazione concessa in via di urgenza viene poi portata a ratifica del CE nella prima riunione utile, ma tale ratifica non può che essere favorevole, almeno per quanto riguarda la prima utilizzazione del farmaco/dispositivo medico richiesto, salvo la definizione di adempimenti aggiuntivi, come limiti temporali dell'autorizzazione, richiesta di ulteriori o più frequenti relazioni cliniche, ecc.

4. Nel caso eccezionale di richiesta di valutazione urgente di uno studio clinico appartenente alla categoria degli studi di competenza residuale, il materiale viene valutato da un gruppo di Componenti, tra cui almeno un clinico, un biostatistico, un esperto in materia legale e viene richiesta la fattibilità aziendale all'Azienda interessata. Ottenuto il parere del referente individuato, la Segreteria pubblica nell'Area Riservata tutta la documentazione comprensiva di tale parere informando i Componenti i quali hanno, di norma, 2 giorni di tempo, dalla comunicazione della Segreteria, per inviare eventuali osservazioni. Entro la tempistica stabilita, o anche prima se possibile, dovrà essere raggiunta la maggioranza semplice di pareri favorevoli per poter rilasciare il parere favorevole. Resta inteso che, potendo lo studio iniziare solo dopo aver ottenuto il nulla osta da parte del Legale rappresentante o suo delegato dell'Azienda di riferimento, ai sensi dell'art. 7 della L.R. 9/2017, il parere rilasciato in urgenza è definitivo a tutti gli effetti e non richiede ratifica alla prima seduta utile, ma comunicazione di sola notifica.

5. Se durante la valutazione del caso in urgenza dovessero emergere uno o più pareri non favorevoli o richieste di chiarimenti non risolvibili prima della seduta non sarà possibile rilasciare l'autorizzazione in urgenza e la richiesta verrà discussa collegialmente durante la prima seduta utile.

6. Anche per i provvedimenti di urgenza il CE, qualora ravvisasse criticità nell'esprimere un parere favorevole ha la possibilità di convocare il clinico richiedente, o suo delegato, in seduta plenaria per discutere del caso.

Art. 6 Sedute Telematiche

È prevista la possibilità di effettuare sedute telematiche qualora lo svolgimento della seduta in presenza sia impedita da cause di forza maggiore e/o tutte le volte che non vengano ravvisati dalla Presidenza elementi ostativi a questa modalità.

La piattaforma telematica utilizzata dovrà essere in grado di supportare in maniera agevole il numero dei Componenti facenti parte del CE, permettendo un dialogo fluido e ordinato nonché la possibilità di effettuare sondaggi qualora si manifestasse l'esigenza di esprimere un parere su votazione.

Dovrà inoltre essere prevista la possibilità di poter identificare i Componenti prima dell'entrata in seduta e allo stesso tempo di poterli escludere temporaneamente qualora si manifestassero situazioni conflittuali in merito agli argomenti discussi.

È auspicabile che la piattaforma utilizzata preveda la cosiddetta "sala di attesa", dove i Componenti transitano prima di essere identificati dalla Segreteria Centrale, dove i Componenti attendono il termine della discussione in caso di conflitti di interessi con l'argomento in corso di discussione e dove eventuali Sperimentatori convocati in audizione, per gli studi appartenenti alla categoria residuale e non di competenza esclusiva, attendono il momento di prendere parte alla discussione. In assenza della "sala d'attesa", sarà cura della Segreteria Centrale interrompere e riattivare il collegamento con l'utente interessato.

Al momento del collegamento il Componente viene registrato dalla Segreteria Centrale nell'elenco dei presenti; la durata del collegamento di ciascun utente viene registrata, al fine di poter fruire del gettone di presenza e dei crediti ECM, laddove previsti. Qualora il Componente dovesse collegarsi in ritardo o uscire anticipatamente, o nel caso dovesse assentarsi temporaneamente durante la seduta, deve segnalarlo per tempo alla Segreteria Centrale via e-mail in modo che possa essere registrato l'orario di inizio e fine collegamento. L'elenco dei presenti con relativi orari di inizio e fine collegamento verrà tenuto agli atti a firma del Presidente.

Il Componente che si collega alla stanza virtuale deve registrarsi con il proprio Cognome per permettere la corretta identificazione ed evitare di creare confusione con eventuali omonimie fra i nomi. La stessa indicazione vale anche per le Segreterie. Nel caso in cui l'utente non risulti identificabile, non potrà essere accettato dalla Segreteria Centrale nella stanza virtuale, al fine di garantire la riservatezza della seduta, fino a quando non sarà possibile l'identificazione.

Al pari di quanto avviene durante le sedute in presenza, eventuali conflitti di interessi devono essere segnalati per tempo e la Segreteria Centrale procederà ad inserire l'utente in "sala d'attesa" in fase di valutazione dello studio. Quando sarà possibile riprendere il collegamento, la Segreteria Centrale procederà a riammettere l'utente in seduta.

Durante la seduta telematica l'utilizzo della telecamera è obbligatorio; il dispositivo deve essere lasciato acceso al fine di consentire la rilevazione della presenza e di verificare l'assenza di eventuale personale esterno al CE.

L'utilizzo del microfono deve essere limitato al momento dell'intervento, in modo da eliminare eventuali fruscii di sottofondo. È possibile intervenire solo dopo essersi prenotati in modo da evitare la sovrapposizione di più interventi e favorire un dialogo facilmente comprensibile.

La presenza dell'utente che risulta collegato, ma che per più di due volte non risponde all'invito di prendere parte alla discussione per esprimere il proprio parere o non partecipa alla votazione, in caso sia necessario votare, verrà considerata a titolo gratuito.

La Segreteria Centrale, e chiunque ne avesse esigenza, deve essere in grado di poter condividere sullo schermo materiale utile allo svolgimento dei lavori. È, tuttavia, buona norma che ciascun utente sia in grado di disporre personalmente della documentazione necessaria ai fini della discussione.

Resta inteso che è responsabilità di ciascun utente partecipare alla riunione telematica fuori dall'orario di servizio ai fini della fruizione del gettone, laddove previsto, utilizzando un collegamento che garantisca la riservatezza degli argomenti trattati tra i soli Componenti del CE e delle Segreterie.

Qualora la Segreteria Centrale, anche su segnalazione, dovesse rilevare la presenza di estranei durante il collegamento, è tenuta ad inserire l'utente in "sala di attesa", o a scollegarlo in assenza di tale possibilità, fino a risoluzione della situazione conflittuale segnalandolo alla Presidenza.

Nel caso di presenza di uditori esterni autorizzati l'uditore potrà partecipare in affiancamento e con lo stesso collegamento del Tutor individuato.

Art. 7 Richiesta di parere

1. La richiesta di autorizzazione a condurre la sperimentazione da parte del Promotore o suo delegato, va indirizzata al CE AVEN nella persona del Presidente presso la sede della Segreteria alla quale afferisce lo Sperimentatore e al Rappresentante Legale Locale. La documentazione è richiesta integralmente in formato elettronico datato e firmato.

2. La Segreteria del CE che riceve la richiesta di parere registrerà l'intera documentazione pervenuta, attribuendo una data e un numero di protocollo e controllandone la completezza. Qualora la documentazione risultasse mancante di qualche modulo o di informazioni necessarie, il Promotore o suo delegato verrà informato sulla necessità di fornire gli opportuni chiarimenti prima dell'invio della stessa ai Componenti del CE. Fino a che tali informazioni non verranno consegnate alla Segreteria, la pratica rimarrà sospesa in attesa di integrazione. Se, dopo 60 giorni dall'invio delle richieste la Segreteria non riceve alcun riscontro, nemmeno dietro sollecito, le pratiche potranno essere considerate non più valutabili e occorrerà ripetere la richiesta di parere *ex novo*. Una volta che la documentazione risultasse completa il Presidente e/o il Vicepresidente del CE, congiuntamente con il Responsabile della Segreteria Scientifica Centrale, individuano i Componenti a cui affidare ciascun protocollo di ricerca inserito all'o.d.g., individuandone contestualmente il referente. Tra i Componenti individuati deve essere presente, ove applicabile, l'esperto del settore oggetto della ricerca. In base alla complessità valutativa ed al rischio connesso per i soggetti, la Presidenza supportata dalla Segreteria Centrale, affida la valutazione del materiale ad uno o più Componenti.

3. La valutazione degli emendamenti sostanziali può essere affidata ad uno o più Componenti individuati tra i Componenti a cui era stato affidato il protocollo di ricerca iniziale. In caso di emendamenti per i quali nel corso degli anni non fosse più in carica nessuno dei Componenti ai quali era stato affidato il protocollo di ricerca iniziale, il Responsabile della SC affiderà la valutazione ad un nuovo Componente e, oltre alla documentazione relativa all'emendamento stesso, la Segreteria che ha seguito l'istruttoria fornirà anche quella necessaria a ricostruire la storia dello studio. La documentazione relativa alla presentazione di un emendamento deve comprendere, di norma, anche la relazione di aggiornamento annuale centro specifica quando disponibile, o più frequente per studi della durata inferiore ai 12 mesi, a cura del PI locale redatta sul modulo previsto dal CE AVEN. In caso di emendamenti sostanziali seguirà il parere del CE, in caso di emendamenti non sostanziali non verranno esitati riscontri scritti, ma solo un'eventuale comunicazione via mail da parte della Segreteria di Competenza, e solo su richiesta motivata, di conferma di avvenuto inserimento all'o.d.g. della comunicazione in questione. In caso di emendamenti sostanziali di sola notifica (*D.M. 21 dicembre 2007, Appendice 4, Punto 4*) verrà esitata una Presa d'Atto.

4. La valutazione di emendamenti riconducibili a studi valutati da un CE precedente (sia dai 4 precedenti Comitati Etici Provinciali di Piacenza, Parma, Reggio Emilia e Modena, sia dal CE AVEN in un precedente mandato), verrà affidata, laddove possibile, agli stessi Componenti che avevano valutato in precedenza la documentazione, se ancora presenti nell'attuale composizione del CE AVEN, in assenza dei quali il Presidente, coadiuvato dal responsabile della SC, provvederà a nominare almeno un altro referente al quale, oltre ai chiarimenti, sarà fornita anche la documentazione necessaria a ricostruire la storia dell'emendamento.

5. Gli emendamenti sostanziali relativi a studi appartenenti alla categoria residuale e non di competenza esclusiva, saranno inseriti all'o.d.g. solo se corredati del Parere Favorevole del CE del Centro Coordinatore.

6. Relativamente agli studi osservazionali farmacologici, ai sensi della Determina AIFA 425/2024 è previsto il parere di un Comitato Etico Territoriale (CET) o di un Comitato Etico Nazionale (CEN), per lo specifico ambito di competenza, individuato dal Promotore, valido per l'intero territorio nazionale.

7. Il referente individuato tra i Componenti, cui è affidata la valutazione del protocollo, produrrà una relazione scritta, espressione del parere condiviso tra i Componenti, sulla base dello schema predisposto dalle Segreterie. Tale relazione dovrà essere inviata entro i tempi stabiliti alla SC, che provvederà a trasmetterla a tutti i Componenti del CE, anche al fine di richiedere eventuali chiarimenti ai Proponenti lo studio prima della riunione del CE, laddove possibile. Per la richiesta di chiarimenti informali prima della seduta, la SC potrà essere supportata dalle SL che hanno precedentemente seguito l'istruttoria. I contenuti della relazione dovranno essere tanto chiari quanto sintetici in quanto, per eventuali approfondimenti da parte dei Componenti non individuati come referenti, la documentazione integrale dello studio/emendamento è a disposizione di tutti nell'Area Riservata dedicata. Nel caso si rendesse necessario chiedere chiarimenti, il referente individuato dovrà provvedere a riportarli nella relazione in una forma tale da poter essere inseriti direttamente dalla Segreteria all'interno del verbale. Qualora nel corso della seduta, dalla discussione emergessero aspetti da chiarire non già indicati nella relazione, la Segreteria di competenza verbalizzante, nei casi più complessi, può chiedere ai Componenti referenti un supporto nella revisione del verbale, al fine di non incorrere in errori di interpretazione e riducendo al minimo le tempistiche di invio dei verbali ai Promotori.

Art. 8 Valutazione delle sperimentazioni

1. Il CE esamina le richieste di parere ed esprime, all'unanimità o in mancanza di unanimità, tramite voto di maggioranza semplice, il parere motivato, secondo i criteri riportati nell'Appendice 1.

Detto parere può essere espresso secondo le seguenti formulazioni:

- PARERE FAVOREVOLE o PARERE FAVOREVOLE CON SEGNALAZIONE;
- RICHIESTA DI CHIARIMENTI CENTRO SPECIFICI/PARERE FAVOREVOLE A CONDIZIONE che vengano forniti alcuni chiarimenti al fine di poter eventualmente esprimere parere favorevole alla conduzione dello studio di cui all'oggetto in un secondo momento;
- SOSPENSIONE della decisione in attesa che siano forniti chiarimenti, che dovranno ripassare in CE per il riesame della documentazione fornita dal Promotore o suo delegato. Sono ammessi un massimo di 2 pareri sospensivi per ciascuno studio; nel caso di chiarimenti insufficienti al secondo riesame la pratica riceverà PARERE NON FAVOREVOLE motivato e sarà archiviata;
- PARERE NON FAVOREVOLE in quanto i contenuti della documentazione presentata sono ritenuti eticamente e/o scientificamente non giustificati. In caso di parere non favorevole lo studio potrà essere ripresentato tenendo in massima considerazione i rilievi verbalizzati dal CE.

Viene fissato a 60 giorni (30 giorni per gli studi osservazionali farmacologici, ai sensi della Determina AIFA 425/2024) dalla data del verbale di *parere favorevole a condizione o sospensione della decisione in attesa di chiarimenti* il tempo utile per inviare alla Segreteria le modifiche e i chiarimenti richiesti; in assenza della ricezione della suddetta documentazione o di una eventuale richiesta di proroga scritta opportunamente motivata, le pratiche saranno considerate non più valutabili e occorrerà ripetere la richiesta di parere *ex novo*.

Ciascuna Segreteria Locale, una volta ottenuti i chiarimenti relativi allo scioglimento delle riserve in caso di *richiesta di chiarimenti centro specifici/parere favorevole a condizione*, una volta verificati che i formalismi siano corretti (es. modifiche in evidenza laddove richiesto), invia la documentazione a uno o più Componenti che avevano inizialmente valutato lo studio/emendamento e attende un riscontro scritto favorevole dal referente prima di poter procedere alla stesura del verbale di scioglimento delle riserve.

2. Se uno o più Componenti 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.

3. Il Parere, per quanto riguarda protocolli di sperimentazione clinica di medicinali, deve essere espresso nei termini temporali previsti dal Regolamento UE 536/2014.

4. Il CE può richiedere la modifica della formulazione del Foglio Informativo/Consenso Informato per i pazienti che accedono alle strutture afferenti al CE AVEN, relativamente agli studi rientranti nella categoria dell'attività residuale.

5. Relativamente agli studi di competenza esclusiva (sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di Fase I, II, III, IV) il CE è competente a valutare gli aspetti compresi nella Parte II della relazione di valutazione di cui all'articolo 7 del Regolamento UE n. 536/2014, ivi inclusa la valutazione degli aspetti relativi al protocollo di studio, compresi nella Parte I della relazione di valutazione di cui all'art. 6 del Regolamento (UE) n. 536/2014, congiuntamente all'Autorità competente. Nel caso di invio al Promotore di una o più RFI, una volta ottenute le risposte alle considerazioni inserite, la Segreteria Centrale invia la documentazione a uno o più Componenti che avevano inizialmente valutato lo studio/emendamento e attende un riscontro scritto favorevole dal referente prima di poter procedere alla stesura della relazione di valutazione di cui all'art. 6 del Regolamento (UE) n. 536/2014.

6. Il CE deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.

7. Per il rilascio dell'approvazione a protocolli per *Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*, il CE, di norma, chiede che sia garantita la continuità terapeutica anche successivamente alla data di entrata in vigore della Determina di riclassificazione, prezzo e rimborsabilità del farmaco nell'indicazione richiesta, qualora il paziente traesse beneficio clinico e non dovesse rientrare nei criteri di rimborsabilità definiti da AIFA.

8. In caso di emendamenti sostanziali il CE esamina le richieste di parere ed esprime, all'unanimità o in mancanza di unanimità tramite voto di maggioranza, il parere motivato.

Art. 9 Riferimenti normativi ed aggiornamento periodico

1. Per quanto non espressamente previsto da queste procedure operative, si rimanda alle norme di legge (i principali riferimenti normativi sono indicati sul sito Regionale Attività di Ricerca).
2. Il Presidente, coadiuvato dal Vicepresidente ed eventualmente da altri membri a ciò designati, predispone periodicamente una revisione delle procedure operative, affinché siano sempre conformi alle disposizioni di legge.
3. La SC provvede all'aggiornamento periodico del sito web del CE, a cui le presenti SOP rimandano e sul quale è disponibile anche il Regolamento.
4. Il presente documento può essere modificato con la maggioranza dei Componenti del CE presenti in seduta.

Art. 10 Monitoraggio amministrativo

1. Ciascun protocollo che riceve il *Parere favorevole* sarà sottoposto a monitoraggio amministrativo durante l'effettuazione della sperimentazione.
2. Per ottemperare agli obblighi del monitoraggio amministrativo, il CE prende visione e valuta la seguente documentazione, che deve essere inviata a cura dello Sperimentatore locale:
 - la comunicazione dell'effettivo inizio dello studio e la data di arruolamento del primo paziente;
 - le relazioni periodiche (ogni 6 mesi per studi di durata annuale e almeno una volta l'anno per studi di durata superiore all'anno o più di frequente se richiesto dal CE) sullo stato di avanzamento della ricerca;
 - nel caso lo Sperimentatore non adempia autonomamente agli obblighi informativi, il CE, per il tramite della Segreteria, potrà provvedere a richiederli;
 - tutti gli eventi avversi gravi e inattesi relativi al farmaco in studio, secondo modi e tempi previsti dalla normativa in vigore, inviati esclusivamente per posta elettronica o posta cartacea, 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;
 - segnalazioni 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.
3. Il CE si riserva ogni ulteriore attività di monitoraggio e/o verifica che ritenga necessaria.
4. Gli uffici delle Segreterie Locali, ciascuno per gli studi/ricieste di usi terapeutici o eccezionali di propria competenza approvati, possono sollecitare gli sperimentatori all'invio del monitoraggio amministrativo (annuale o più frequente se richiesto), al fine di supportare i responsabili delle ricerche ad essere aderenti a quanto richiesto dalla normativa. In assenza di un riscontro circa l'andamento dello studio o qualsiasi altro aggiornamento richiesto, potranno essere informati gli Uffici di Competenza che hanno rilasciato a livello locale il nullaosta all'avvio dello studio ai sensi della L.R. 9/2017.

Art. 11 Firma degli atti

1. Ciascun parere formulato in seguito alla valutazione avvenuta in occasione delle sedute plenarie del CE, o in urgenza per poi essere ratificato durante la prima seduta utile, deve riportare la firma del Presidente o, in sua assenza del Vicepresidente.
2. Ciascuna Segreteria Locale, per la parte di propria competenza, provvede a formulare i pareri espressi in seduta, o in urgenza, secondo modelli prestabiliti e condivisi tra le diverse Segreterie, e li invia alla Segreteria Centrale che provvede a mantenere i contatti con il Presidente e il Vicepresidente per la raccolta delle firme in formato digitale. È ammessa la firma in cartaceo qualora, per ragioni di urgenza, il sistema della firma digitale dovesse essere temporaneamente sospeso per motivi tecnici o di manutenzione incompatibili con la necessità del caso.
3. Nel caso di verbali riguardanti il parere favorevole espresso in seguito allo scioglimento delle richieste di chiarimenti *centro specifici/parere favorevole a condizione*, le Segreterie Locali, congiuntamente alla bozza di parere da far firmare, inviano alla Segreteria Centrale il riscontro scritto positivo del relatore attestante la verifica dei chiarimenti da parte dei Componenti. Tale riscontro, sarà da conservare insieme ai chiarimenti nel fascicolo della sperimentazione da parte di ciascuna Segreteria di Competenza.
4. I verbali firmati verranno inviati nuovamente alle Segreterie Locali di Competenza per gli adempimenti del caso (protocollazione, invio ai Promotori, Autorità Competenti, caricamento in Osservatorio, RSO...).

5. Il Vicepresidente riceve delega, da parte del Presidente, per le funzioni di firmatario, in sua assenza, ed è garante delle decisioni, verbalizzate, assunte dal CE.

Art. 12 Uffici di Segreteria Tecnico-Scientifica del CE

L'attività di supporto che la Segreteria Tecnico-Scientifica offre al CE AVEN è distribuita su quattro uffici, uno per ciascuna Provincia (Piacenza, Parma, Reggio Emilia e Modena). Con D.G.R. n. 1029 del 19/06/2023 di adozione del Regolamento dei CE di Area vasta regionali sono state identificate le Aziende Sanitarie ospitanti i CE Territoriali e relativamente al CE AVEN, la sede della Segreteria Tecnico-Scientifica di Modena rappresenta la sede legale della Segreteria Centrale (SC); permangono le altre tre Segreterie locali (SL).

Le 4 Segreterie sono così articolate:

- Segreteria di Piacenza (Azienda USL di Piacenza);
- Segreteria di Parma (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Università di Parma e Azienda USL di Parma);
- Segreteria di Reggio Emilia (AUSL di Reggio Emilia IRCCS in Tecnologie avanzate e modelli assistenziali in Oncologia e Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia);
- Segreteria di Modena (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia e Azienda USL di Modena).

Segreteria Centrale (SC)

La SC ha come obiettivo principale quello di garantire la gestione degli aspetti amministrativi ed operativi relativi agli studi clinici, nonché di fungere da interfaccia con il Presidente del CE e le SL. La SC deve essere costituita da adeguato numero di unità a tempo pieno dedicate allo svolgimento delle attività più avanti elencate.

La SC così potenziata svolge anche le attività di Segreteria Locale per gli studi condotti presso tutte le Aziende sanitarie della provincia di riferimento.

Segreteria Centrale – Funzioni

- Avviare un processo di condivisione e riorganizzazione con le SL nel rispetto delle esigenze specifiche;
- Garantire la sostenibilità della riorganizzazione attraverso un processo in diverse fasi e tramite task force composte da rappresentanti delle diverse SL;
- Analizzare i processi di lavoro/organizzativi delle SL;
- Monitorare l'assenza di eventuali conflitti di interesse e raccogliere le dichiarazioni di conflitto di interesse che ogni Componente delle 4 segreterie deve rilasciare annualmente;
- Promuovere procedure operative standard e materiale documentale condiviso con le SL;
- Garantire informazione e diffusione, nel rispetto dei principi di trasparenza, sulle modalità di sottomissione degli studi clinici da parte di Promotori esterni ed interni all'AVEN.

Segreteria Centrale – Compiti

- Gestione degli aspetti di carattere amministrativo relativi ai Componenti del CE (raccolta e conservazione delle dichiarazioni di conflitti di interessi, presenze/assenze, gettoni di presenza, gestione del profilo CE in OsSC, ecc.);
- Definizione del calendario delle sedute del CE e delle deadline per la ricezione della documentazione da sottoporre al CE, in condivisione con il Presidente e con le SL;
- Ricezione dalle SL della seguente documentazione da inserire all'O.d.g.:
 - a) elenchi degli studi;
 - b) elenchi degli emendamenti sostanziali e non sostanziali;
 - c) documentazione modificata a seguito di parere sospensivo del CE;
 - d) richieste di usi terapeutici ai sensi del D.M. 07/09/2017 e richieste di usi eccezionali ai sensi del D.Lgs. 137/2022 (art. 11, comma 9);
 - e) comunicazioni varie;
- Redazione dell'o.d.g. definitivo complessivo, la cui documentazione sarà già stata istruita, dal punto di vista formale, dalle SL e inserita dalla SC sulla piattaforma informatica comune (da utilizzare in alternativa alla disponibilità della piattaforma unica fornita dalla RER) per la condivisione tra Segreterie e Componenti del CE;
- Collaborazione con il Presidente del CE per l'assegnazione delle pratiche (studi, emendamenti, notifiche, etc.) ai Componenti e invio della Convocazione ai Componenti del CE e alle SL;
- Organizzazione sedute del CE e partecipazione alle stesse per la verbalizzazione e per il supporto in seduta ai Componenti, in collaborazione con le SL anch'esse partecipanti alle sedute. I Componenti della SC e delle SL partecipano in orario di servizio senza percepire gettone di presenza;
- Redazione della documentazione necessaria per la sottomissione degli studi al CE
- Gestione della procedura CTIS (Clinical Trials Information System);
- Attività di interfaccia, per quanto di competenza e con il supporto delle SL, con i Servizi aziendali di riferimento, con le Infrastrutture Ricerca aziendali e con i Board/Comitato Tecnico-Scientifico laddove istituiti;

- Attività di Segreteria Locale per le aziende sanitarie della provincia di riferimento della SC;
- Progettazione e accreditamento ECM dell'attività svolta dal CE nel rispetto dei Criteri definiti nell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 2 febbraio 2017.

Segreterie Locali

Le SL, in assenza di rapporti gerarchici tra loro e con la SC, hanno come obiettivo primario quello di rapportarsi direttamente con gli Sperimentatori, con i Servizi aziendali di riferimento, le infrastrutture di Ricerca aziendali e con i Board/Comitato Tecnico-Scientifico, laddove istituiti, garantendo la corretta gestione del processo di sottomissione degli studi clinici, assicurando un efficiente raccordo con la SC. Ciascuna SL nomina al suo interno un Responsabile o Referente Locale.

Segreterie Locali – Funzioni

- Protocollazione di tutta la documentazione in entrata e in uscita di propria competenza;
- Assegnazione del codice identificativo interno unico, a cui ricondurre ogni emendamento e comunicazione successiva;
- Gestione informatica sulle Piattaforme previste dalla normativa vigente per studi, e relativi emendamenti, effettuati presso la struttura che afferisce alla Segreteria Locale, sia in fase di validazione sia in fase di valutazione (per il profilo CE andranno quindi previsti più di un utente, almeno un utente per Segreteria Locale);
- Attività di istruttoria degli studi, degli emendamenti sostanziali e non sostanziali, della documentazione modificata a seguito di parere sospensivo del CE, delle richieste di usi terapeutici ai sensi del D.M. 07/09/2017/richieste di usi eccezionali ai sensi del D.Lgs. 137/2022 (art. 11, comma 9) e delle comunicazioni varie (comunicazioni deviazioni critiche, comunicazione di andamento studio, notifiche varie).
- Per attività di istruttoria si intende la verifica della completezza formale e della conformità della documentazione ai fini dell'inserimento all'o.d.g. delle sedute del CE. La valutazione di merito della documentazione stessa è di competenza esclusiva del CE;
- Caricamento della documentazione in area riservata, con contemporanea automatica predisposizione dell'elenco degli studi/emendamenti/richieste di usi terapeutici ai sensi del D.M. 07/09/2017", documentazione modificata a seguito di parere sospensivo del CE/comunicazioni varie da inserire all'o.d.g., corredato della lista dei documenti, da inviare alla SC che si occuperà della redazione dell'o.d.g. definitivo complessivo;
- Assicurare la partecipazione alla seduta del CE di personale (1 o 2 unità) per la verbalizzazione dei singoli studi e per il supporto in seduta ai Componenti in collaborazione con la SC;
- Verbalizzazione dei singoli pareri per studi e relativi emendamenti, effettuati presso la struttura di riferimento. La verbalizzazione avverrà sulla base di una modulistica comune concordata tra Segreterie;
- Verifica della documentazione modificata da un punto di vista formale, secondo le richieste del CE a seguito di pareri favorevoli a condizione;
- Ricezione e archiviazione della comunicazione arruolamento primo paziente e degli eventi avversi relativi agli studi effettuati presso le strutture che afferiscono alla Segreteria locale.
- Monitoraggio amministrativo annuale dei singoli studi e produzione di un report di sintesi da inviare alla SC;
- Conservazione/archiviazione documentale con strumenti informatici validati degli studi.

Responsabilità scientifiche e responsabilità amministrative delle Segreterie

Nell'ambito delle Segreterie Tecnico-Scientifiche, come orientamento generale, vengono indicate le suddivisioni di competenze raccomandate come modello, sebbene sia rimesso alle singole Segreterie organizzarsi nella attività interna secondo le competenze e le risorse umane e aziendali a disposizione, al fine di adempiere alle attività indicate nel loro insieme.

Resta inteso che, anche laddove la distinzione tra compiti attribuiti alla Segreteria Amministrativa e compiti attribuiti alla Segreteria Scientifica non possa essere sempre applicabile, ciascuna Segreteria Locale dovrà organizzarsi in modo da adempiere a tutte le attività sottoindicate di concerto con quanto di competenza della Segreteria Centrale.

Ricezione della corrispondenza

- La Segreteria Amministrativa (SA) registra tutta la corrispondenza in ingresso sul Protocollo Aziendale;
- La SA, in collaborazione con la Segreteria Scientifica (SS), verifica la completezza e correttezza della documentazione presentata dal Promotore e/o Sperimentatore in ordine alle richieste di parere per studi clinici, usi terapeutici/eccezionali ed emendamenti sostanziali;
- La SS/SA verifica la documentazione pervenuta non rientrante nella casistica delle richieste di parere per studi clinici, usi terapeutici/eccezionali ed emendamenti sostanziali e ne stabilisce la natura in ordine alla successiva gestione (inserimento in o.d.g. o archiviazione nel fascicolo).

Preparazione della seduta

- La Segreteria provvede all'assegnazione, ad ogni studio, emendamento o uso terapeutico/eccezionale, di un codice identificativo interno univoco;
- La SA redige l'elenco delle nuove richieste di parere per protocolli di studio, emendamenti ed usi terapeutici/eccezionali, da sottoporre all'esame del CE;
- La SA aggiorna e predispone per ogni seduta l'elenco dei protocolli di studio da riesaminare in ordine ai chiarimenti pervenuti e l'elenco degli studi che risultano ancora sospesi;
- La Segreteria Scientifica Centrale (SSC), in collaborazione con il Presidente/Vicepresidente, in ordine alla corrispondenza arrivata, individua i temi e le comunicazioni di carattere generale da inserire all'o.d.g.;
- La SSC, in collaborazione con il Presidente, individua per ogni pratica all'o.d.g. uno o più membri e/o consulenti che fungano da relatori nel corso della seduta;
- La SA, tramite il portale dell'area riservata, mette a disposizione dei Componenti e consulenti esperti convocati, di cui all'elenco Regionale approvato con D.G.R. N. 923 del 05/06/2023 e successive modifiche, tutta la documentazione relativa all'o.d.g.;
- La SA invia la convocazione alla seduta a tutti i Componenti e consulenti esperti convocati;
- La SS effettua la verifica antecedente alla seduta relativa a tutte le richieste di parere per studi clinici (e, se necessario, per usi terapeutici/eccezionali) all'o.d.g. richiedendo al Promotori eventuali modifiche/integrazione della documentazione laddove necessario;
- La SS effettua la verifica antecedente alla seduta di tutti i chiarimenti per studi (e, se necessario, per emendamenti) per cui è stato espresso un parere sospensivo all'o.d.g.;
- La SS raccoglie i commenti fatti pervenire dai membri e dai consulenti esterni prima della seduta tramite la relazione e li rende disponibili nell'area riservata, in modo tale che tutta la documentazione sia disponibile durante la seduta del CE ai fini della formulazione dei pareri;
- La SS, supportata dalla SA, prepara tutto il materiale necessario da rendere disponibile ai presenti nel corso della seduta.
- La SSC, nel caso di sedute telematiche, invia i parametri di collegamento per la video conferenza ai Componenti e alle SL

Adempimenti durante la seduta

- Il Responsabile della SSC, o persona da lui delegata, presenza alla seduta con attività di coordinamento;
- Almeno un Componente per ciascuna Segreteria Scientifica partecipa alla seduta con attività di verbalizzazione per gli studi di propria competenza;
- La SC, su indicazione del Presidente, verifica all'inizio e durante tutta la seduta la presenza del numero legale, registrando le entrate/uscite dei membri e dei consulenti, anche al fine della corresponsione del gettone di presenza e dei crediti ECM;
- La SSC acquisisce le dichiarazioni relative a eventuali conflitti di interesse da parte dei membri e dei consulenti esperti in relazione agli studi all'o.d.g.

Adempimenti successivi alla seduta

- La SC verbalizza le comunicazioni del Presidente e del Vicepresidente ed ogni altro eventuale tema discusso in seduta;
- Il Componente presente in seduta per ciascuna Segreteria verbalizza il testo del parere relativo ad ogni pratica/emendamento all'o.d.g. delle sedute; l'attività può essere condivisa con un collega della Segreteria anche se non presente in seduta;
- Ciascun Responsabile delle SL invia al Responsabile della SC, previo controllo, i verbali in merito ai quali il Presidente verificherà la conformità del parere redatto rispetto a quanto espresso dal CE durante la seduta prima di apporre la firma;
- La SC, una volta che i verbali saranno stati firmati dal Presidente, li mette a disposizione delle SL per gli adempimenti necessari all'invio ai destinatari;
- Gestione informatica sulle Piattaforme previste dalla normativa vigente per studi, e relativi emendamenti, effettuati presso la struttura che afferisce alla Segreteria Locale;
- La SA predispone la comunicazione contenente il testo del parere relativo ad ogni pratica all'o.d.g. delle sedute e provvede all'invio (via e-mail) di tale comunicazione a tutti i destinatari: Promotore, Sperimentatore, Direzione Aziendale di competenza e altri destinatari laddove previsto;
- La SC, una volta completata la bozza di verbale della seduta, la rende disponibile tramite l'area riservata ai membri del CE

Gli uffici di Segreteria svolgono inoltre le seguenti attività trasversali:

- Rapporti con Promotori/Sperimentatori, organi istituzionali ed enti esterni
- La SA e la SS, ciascuna per i propri ambiti di competenza, svolgono attività di supporto ai Promotori/Sperimentatori nella compilazione della modulistica da presentare al CE per la richiesta di parere, svolgendo anche una funzione di *problem solving*;
- La SA e la SS, ciascuna per i propri ambiti di competenza, provvedono alla gestione informatica sulle Piattaforme previste dalla normativa vigente per studi, e relativi emendamenti, effettuati presso la struttura che afferisce alla Segreteria Locale come profilo "Comitato Etico";

- Ciascuna SL, per l'ambito di propria competenza, invia ad AIFA la documentazione relativa agli usi terapeutici autorizzati dal CE secondo D.M. 07/09/2017.

Considerato che le Segreterie svolgono, a seconda delle realtà locali, numerose attività trasversali che non sono tipicamente competenza degli Uffici di Segreteria del Comitato Etico, di cui sopra, ne è stata riportata una elencazione esemplificativa, ma non esaustiva e il Comitato Etico Territoriale auspica che gli Enti istitutivi si dotino di idonee risorse umane e/o strutturali per sollevare gli Uffici di Segreteria dalle incombenze che non sono proprie del ruolo a supporto del Comitato Etico previsto dalla normativa. In mancanza, il Comitato Etico Territoriale auspica che gli Enti istitutivi propongano ai professionisti coinvolti incentivi o percorsi professionali di valorizzazione delle competenze e delle attività svolte a favore delle Aziende di appartenenza.

Monitoraggio amministrativo degli studi clinici

- La Segreteria può supportare periodicamente gli sperimentatori nel monitoraggio amministrativo degli studi clinici, una volta che questi siano stati approvati dal CE.

Archiviazione

- La SA gestisce l'archiviazione di tutta la documentazione relativa ai protocolli di studio, ai verbali delle sedute nonché di ogni altro documento di pertinenza;
- La SA aggiorna il registro interno degli studi clinici conclusi e gestisce le procedure connesse alla conservazione di tutti i fascicoli relativi ai suddetti studi presso l'Archivio individuato ed al loro smaltimento al termine del periodo di conservazione previsto dalla normativa vigente.

Comunicazione dell'Attività del CE all'esterno

- La SC, coadiuvata dalle SL, predispone, su indicazione del Presidente, ogni documento e/o relazione ufficiale relativa all'attività del CE.

Aspetti economico-finanziari

- La Segreteria Centrale predispone annualmente il bilancio consuntivo del CE da inviare alla Regione, che ha il controllo della gestione, ai sensi dell'art. 7, comma 3, del D.M. 30 gennaio 2023 "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici Territoriali".

Procedure

- La SSC aggiorna periodicamente la modulistica richiesta dal CE, come licenziata dalla Regione, per la valutazione delle richieste di parere per studi, emendamenti e usi terapeutici/eccezionali;
- La SSC aggiorna periodicamente il sito web del CE;
- La SSC, su indicazione del Presidente/Vicepresidente, provvede alla revisione periodica delle procedure operative del CE (SOP), inviandone copia alla Regione.

Legislazione e attività di formazione ed aggiornamento

- La SA e la SS, ciascuna per i propri ambiti di competenza, recepiscono le norme in materia di sperimentazione clinica e trasmettono le relative informazioni a chi di pertinenza (ad es. CE/CEN, Promotori, Sperimentatori);
- La SA e la SS partecipano a corsi di aggiornamento professionale e a convegni nell'ambito delle proprie competenze inerenti all'attività del CE, con spese a carico del fondo CE AVEN, in osservanza al Regolamento Regionale del Fondo dei CE;
- La SA e la SS, ciascuna per i propri ambiti di competenza e su indicazione del Presidente, partecipano a gruppi di lavoro nell'ambito di progetti locali, regionali o nazionali inerenti all'attività del CE;
- La SAC, coadiuvata dalla SSC, gestisce l'accreditamento ECM dei membri del CE.

Art. 13 Archiviazione

1. Tutta la documentazione presentata al CE, nonché tutta la corrispondenza relativa all'attività del CE sarà protocollata ed archiviata da ciascuna Segreteria per la parte di propria competenza.

In particolare, tale archiviazione includerà:

- L'atto costitutivo, i documenti storici, il Regolamento Regionale e le Procedure Operative del CE, come approvate dalla Regione;
- L'elenco di tutti i Componenti del CE, quelli attuali e quelli che si sono succeduti, inclusa la loro qualifica e l'istituzione di appartenenza, qualora applicabile;
- Il registro delle sperimentazioni cliniche e dei pareri emessi;
- La modulistica preparata dal CE per l'ottimizzazione del lavoro del CE stesso;
- Tutta la documentazione inviata dai richiedenti il parere;
- La corrispondenza con i richiedenti o con altre parti interessate;
- I verbali di tutte le riunioni;
- Tutta la documentazione relativa ai monitoraggi, inclusi i rapporti periodici dello Sperimentatore e la sintesi conclusiva dello studio;
- Notifiche di eventi avversi gravi e inattesi pervenute via mail o per posta cartacea (come segnalato sul sito web del CE, non saranno conservate notifiche inviate per fax);
- Tutta la documentazione relativa agli studi.

2. Tutta la documentazione relativa ai singoli studi viene conservata per sette anni dal termine dello studio, se non disposto diversamente dalle leggi vigenti applicabili a seconda della tipologia di studio.

3. Il Regolamento Regionale e le Procedure Operative Standard sono pubblicamente disponibili e accessibili alle parti interessate sul sito web del CE. Tutta la documentazione è a disposizione delle Autorità regolatorie.

Art. 14 Sanzioni

Il CE non ha, per sua natura, il compito di comminare sanzioni, ma può monitorare gli studi che ha approvato; tuttavia, nel caso in cui il CE venga a conoscenza che le proprie prescrizioni, subordinatamente alle quali ha espresso parere favorevole, non sono state ottemperate dallo Sperimentatore/Sponsor, deve segnalare il fatto alle Aziende di riferimento/Autorità competente. Nei confronti dello Sperimentatore il CE notificherà la sospensione del Parere favorevole precedentemente dato.

Art. 15 Aspetti economici

1. In osservanza all'art. 7, comma 3, del D.M. 30 gennaio 2023 avente ad oggetto "Definizione dei criteri per la composizione ed il funzionamento dei comitati etici territoriali" spetta alla Regione Emilia-Romagna la funzione di controllo della gestione del Fondo e del bilancio dei CET (Comitati Etici Territoriali).

Il Fondo dei Comitati Etici Territoriali articolati per Area Vasta Nord, Area Vasta Centro e Romagna ha lo scopo, nel suo complesso, di sostenere le spese relative al gettone di presenza previsto per ciascuna seduta per i Componenti dei CET della Regione Emilia-Romagna, i rimborsi spese di viaggio dei Componenti e gli oneri a carico degli Uffici di Segreteria e delle relative spese di aggiornamento dei Componenti delle Segreterie.

2. Finalità del Fondo:

- a) garantire i gettoni di presenza per la partecipazione alle sedute dei Componenti dei CET regionali, che svolgono la propria attività al di fuori dell'orario di servizio e che partecipano ad almeno metà della seduta, come da Regolamento dei CET, di cui alla deliberazione della Giunta Regionale n. 1029/2023;
- b) rimborsare i costi sostenuti dai Componenti dei CET regionali per le spese di viaggio secondo le regole aziendali in vigore nelle aziende ospitanti gli organismi;
- c) sostenere le spese relative alle Segreterie Locali e Centrali dei CET in termini di risorse umane e materiali necessarie nonché pertinenti e coerenti per il funzionamento degli organismi, in osservanza dell'art. 5, comma 2, del D.M. 30 gennaio 2023 che prevede che le Segreterie tecnico-amministrative siano qualificate e dotate di risorse umane, tecniche e amministrative adeguate al numero di studi gestiti (studi profit e no profit), nonché in possesso delle infrastrutture necessarie ad assicurare il collegamento alle banche dati nazionali e internazionali;
- d) sostenere i costi di aggiornamento dei Componenti delle relative Segreterie Locali e Centrali, necessari per acquisire e mantenere una formazione adeguata e sempre aggiornata.

Per quanto concerne l'alimentazione del Fondo si rimanda al "Regolamento del Fondo dei Comitati Etici Territoriali (CET) della Regione Emilia-Romagna e ss.mm.ii., ai sensi dell'art. 7 comma 3 del D.M. 30 gennaio 2023 avente ad oggetto "Definizione dei criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici Territoriali".

3. La gestione del Fondo rimane a carico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, in quanto Azienda ospitante il CE AVEN, con una contabilità distinta, da parte del Servizio Bilancio e Finanza dell'Azienda stessa.

Gli introiti dovranno essere rendicontati separatamente a seconda che derivino:

- dai versamenti trimestrali da parte di AIFA (Introiti da tariffa Unica);
- dai versamenti diretti dei Promotori/Sponsor (Introiti da tariffa regionale).

Si precisa che la partecipazione del Componente dipendente di una Pubblica Amministrazione senza l'autorizzazione prevista dall'art. 53 del D.lgs. 165/2001, deve considerarsi a titolo gratuito.

È compito del Componente provvedere a rinnovare la suddetta autorizzazione in caso di cambiamento dell'Ente di appartenenza.

La partecipazione al CE, oltre a dover essere svolta fuori dall'orario di servizio, non può essere svolta durante periodi di assenza dal servizio per malattia/infortunio. La malattia/infortunio non risulta essere l'unico istituto di assenza incompatibile con l'incarico extra istituzionale e per l'elenco esaustivo delle incompatibilità ciascun Componente, laddove previsto, è tenuto a fare riferimento al Regolamento Aziendale dell'Ente di appartenenza al fine di non incorrere in eventuali richiami qualora dovessero emergere sovrapposizioni di retribuzioni dai controlli effettuati dagli uffici competenti.

Il gettone di presenza riconosciuto per i Componenti e l'eventuale rimborso delle spese di viaggio viene erogato annualmente dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.

Qualora AIFA non versi alla Segreteria Centrale nei tempi previsti dal D.M. le quote spettanti delle tariffe uniche, l'Azienda ospitante la Segreteria centrale attingerà al Fondo del Comitato Etico Territoriale per il pagamento dei gettoni di presenza.

4. Per quanto riguarda il rimborso delle spese di viaggio saranno considerati i seguenti criteri:

- a) Il luogo di partenza e il luogo di arrivo devono coincidere con il luogo di residenza/domicilio o della sede dell'ente di appartenenza.

Nel caso in cui la sede effettiva di lavoro e la sede legale dell'ente di appartenenza non coincidano, è necessario indicare la prima.

Al fine del computo chilometrico, è necessario precisare il caso in cui il domicilio non coincida con la residenza.

Sono esclusi dal rimborso i tragitti compresi nel Comune che ospita la sede in cui ha luogo la seduta.

- c) Nel caso di utilizzo di mezzo proprio, il rimborso delle spese di viaggio consiste nella corresponsione di un'indennità chilometrica, i coefficienti chilometrici sono comunicati dal competente Ufficio Contabile.

Relativamente all'entità dei km percorsi, occorre fare riferimento al servizio di "Attestazione distanze chilometriche" offerto dal sito ACI, indicando il percorso più veloce. Il sito ACI calcola la distanza tra i Comuni facendo riferimento alla sede del Municipio, tratta dai siti dedicati dell'Associazione Nazionale Comuni Italiani (ANCI).

Oltre all'indennità chilometrica è ammesso il rimborso delle spese di pedaggio autostradale dietro presentazione dei tagliandi o di altre forme di pagamento documentate (come, per esempio, l'estratto conto *telepass*).

- d) Nel caso di utilizzo di mezzi pubblici, al fine di poter ottenere il rimborso delle spese, si dovranno presentare i biglietti in originale.
- e) Sono rimborsabili le spese dei taxi purché documentate in originale.
- f) Ai fini della detrazione fiscale, è permesso, ai soli possessori di Partita IVA, la presentazione di documentazione attestante le spese di viaggio in formato non originale ovvero in copia scansionata.

5. Dalla data di entrata in vigore del D.M. del 30 gennaio 2023 "Determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici Territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei Comitati Etici Territoriali e dei Comitati Etici a valenza nazionale" (22 febbraio 2023), le tariffe da applicare per gli studi ed emendamenti in valutazione sono le seguenti:

- studi ed emendamenti NON sperimentali farmacologici (Delibera della Giunta della Regione Emilia-Romagna n. 384 del 19 marzo 2018):
 - a. Euro 7.000,00 per la valutazione di uno studio sperimentale;
 - b. Euro 6.000,00 per la valutazione di uno studio osservazionale (prospettico, retrospettivo, raccolta dati, registro, ecc.);
 - c. Euro 1.500,00 per la valutazione di un emendamento sostanziale;
 - d. Euro 0,00 per la valutazione di un emendamento non sostanziale;
- studi ed emendamenti sperimentali farmacologici: occorre fare riferimento a quanto indicato nel D.M. del 30 gennaio 2023 e alle "Istruzioni operative in merito al pagamento della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche" disponibili al link <https://www.aifa.gov.it/-/istruzioni-operative-in-merito-al-pagamento-della-tariffa-unica-per-le-sperimentazioni-cliniche>.

Sono gratuiti i pareri sulle sperimentazioni farmacologiche e osservazionali farmacologici "no profit" ai sensi del D.M. 30/11/2021, su tutte le tipologie di studi no profit e sugli studi proposti dalle UU.OO. afferenti alle strutture AVEN (cd. "studi spontanei"), nei quali sia esclusa la partecipazione di un promotore commerciale e/o ente esterno avente interessi economici collegati agli stessi.

Il pagamento della quota suindicata comprensiva di Euro 2,00 per spese di bollo, in attuazione dell'art. 5 del Codice dell'Amministrazione Digitale e del D.L. 179/2012 è da effettuarsi tramite sistema PagoPA (prestazione fuori campo IVA come indicato nella Risoluzione n. 117/E dell'Agenzia delle Entrate), e deve essere eseguito dopo la ricezione della fattura inviata da parte del Servizio Bilancio e Finanze dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena indicando il numero della fattura emessa.

È pubblicato sul sito <http://www.aou.mo.it/ComitatoEticoAVEN> alla sezione Tariffe, il modulo per la comunicazione dei dati per la fatturazione elettronica, da compilare ed inviare alla Segreteria Locale di afferenza dello Sperimentatore Principale affinché possa essere richiesta l'emissione della fattura al Servizio Bilancio e Finanze dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.

In particolare, si richiede di precisare:

- Denominazione, ragione sociale ed indirizzo del versante;
- Codice fiscale e partita IVA (o codice VAT per le aziende estere)
- Codice Univoco (o, in mancanza, indirizzo PEC)
- E-mail (solo per aziende estere)
- PO Number (se applicabile)

La ricevuta/distinta bancaria dell'avvenuto pagamento (NON l'ordine di pagamento o la conferma di avvenuta trasmissione alla Banca) dovrà essere inviata contestualmente alla richiesta di parere quale parte integrante della documentazione.

La quota s'intende al netto delle spese di trasferimento o di cambio del denaro o altre commissioni bancarie.

Le tariffe sopraindicate per la valutazione degli studi/emendamenti sono da intendersi indipendenti dal numero di centri partecipanti, fatto salvo che la sottomissione a più centri avvenga in maniera contestuale.

Per quanto riguarda gli studi/emendamenti residuali, qualora lo Sponsor intenda ritirare la richiesta di valutazione da parte del CE, la somma non gli verrà addebitata solo se il ritiro della richiesta viene formalizzato 20 giorni prima della seduta nella quale lo studio/emendamento è stato inserito.

Nel caso si rendesse necessaria la restituzione di un importo già versato, lo Sponsor dovrà farne richiesta scritta entro 90 giorni dalla data di pagamento.

Per i seguenti casi:

- (a) istanza di autorizzazione alla sperimentazione clinica sia in conformità del Regolamento (UE) n. 536/2014 sia in conformità alla Direttiva 2001/20/CE e relativi emendamenti sostanziali;
- (b) istanza di autorizzazione a modifiche o emendamenti sostanziali alla sperimentazione clinica;
- (c) presentazione della relazione annuale sulla sicurezza nel caso in cui l'Italia agisca quale Stato membro UE valutatore;

qualora lo Sponsor intenda ritirare la richiesta di valutazione da parte del CE occorre fare riferimento a quanto citato nel D.M. 30.01.23 "Determinazione tariffa unica per le sperimentazioni cliniche e gettone di presenza componenti CE" all'art. 3.

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE

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

Il CE 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.

1. "Senso Clinico" e accettabilità di una sperimentazione

Il CE 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 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 CE 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;
- ✓ il tipo e la modalità del follow-up;
- ✓ la lunghezza dell'osservazione in un contesto istituzionale;
- ✓ la stima della dimensione del campione: pazienti/eventi;
- ✓ la valutazione dell'aderenza al trattamento;
- ✓ 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 del disegno dello studio e delle tecniche di analisi in relazione al problema in studio.

3. La Validità Esterna del Protocollo e Generalizzazione dei Risultati

Il CE verifica se si è in presenza di un piano corretto per l'estrapolabilità 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 CE 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 le Aziende Sanitarie.

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 allo studio, inclusi le informazioni scritte ed il parere favorevole/approvazione del Comitato etico.

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.

È 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 Comitato etico 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 Comitato etico 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.

Ai sensi del Regolamento UE 2014/536, art. 7, il CE deve valutare l'idoneità delle note informative al trattamento dei dati personali secondo la normativa nazionale ed europea relativamente agli aspetti privacy (a titolo esemplificativo: Reg. UE 2016/679 GDPR, Codice Privacy come novellato dal D.Lgs. 101/2018, Provvedimento 146/2019 e Provvedimenti dell'Authority, ecc).

Nel caso di sperimentazioni multicentriche il CE può chiedere di integrare/riformulare i moduli di informazione al paziente ed il consenso informato in rapporto a specifiche esigenze, nei casi previsti dalla normativa vigente.

Lo Sperimentatore dovrà ottenere dai soggetti il consenso 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 è 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 consenso 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 Comitato etico per le sperimentazioni cliniche prima di essere usati. Il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto deve essere informato 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.

Un riferimento importante risiede nelle LINEE DI INDIRIZZO PER LA RACCOLTA DEL CONSENSO INFORMATO ALLA PARTECIPAZIONE A SPERIMENTAZIONI CLINICHE, licenziate dal Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati Etici, in data 20.05.2022.

7. Sperimentazione clinica sui minori

In aggiunta a tutte le altre prescrizioni previste dal presente regolamento e dalla normativa di riferimento, la sperimentazione clinica con i minori può essere intrapresa soltanto se esistono le seguenti:

- 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
- 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 comitato etico 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:

- i) 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;
- j) la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione ed i relativi rischi e benefici;
- k) 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;
- l) 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;
- m) 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;
- n) il protocollo sia stato approvato da un comitato etico 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;
- o) gli interessi dei pazienti prevalgano sempre su quelli della scienza e della società;
- p) 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.

Per le altre categorie di soggetti vulnerabili previste dal Regolamento UE 2014/536, si rinvia all'articolo 33 (Sperimentazioni cliniche su donne in gravidanza o allattamento) e all'articolo 35 (Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza).