

COMITATO ETICO PROVINCIALE DI MODENA

PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

per la valutazione delle sperimentazioni cliniche

REVISIONE 12 APPROVATA IL 28 MARZO 2017

Si intendono per Procedure Operative Standard (SOP) le modalità concordate ed adottate dal Comitato Etico (CE) per lo svolgimento delle attività di competenza relative alle sperimentazioni cliniche.

Tali procedure devono essere rese pubbliche per la tutela dei soggetti in sperimentazione ed a garanzia della trasparenza delle decisioni.

Art. 1 Area di competenza del Comitato Etico

Nell'ambito delle funzioni previste dal Regolamento costitutivo per quanto attiene lo specifico ambito della sperimentazione clinica si definiscono, di seguito, le aree di competenza del Comitato Etico.

Il Comitato Etico esprime il suo parere in merito:

- ✓ alle sperimentazioni cliniche che valutano interventi farmacologici come previsto dal D.Lgs n.211 del 24/06/03 e da successivi decreti applicativi
- ✓ alle sperimentazioni cliniche che valutano dispositivi medici e diagnostici
- ✓ ai protocolli che valutano l'adozione di nuove procedure sia in ambito medico che chirurgico
- ✓ 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 (Determinazione AIFA del 20/03/08)
- ✓ alle sperimentazioni cliniche e studi osservazionali in medicina generale ed in pediatria di libera scelta (D.M. 10 maggio 2001)
- ✓ ai protocolli di ricerca che hanno come oggetto individui volontari sani anche di fuori di sperimentazioni cliniche e farmacologiche per quanto attiene gli aspetti etici

Ove non già attribuita a specifici organismi, il CE può svolgere funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona.

Il CE può inoltre proporre iniziative di formazione relativamente a temi in materia di bioetica e relativamente all'ambito della ricerca.

Non rientrano invece nelle competenze del 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, senza interventi di Sponsor esterni.

Art. 2 Convocazione delle riunioni

- 2.1** 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 (D.Lgs n.211 del 24 giugno 2003 entrata in vigore il 1° gennaio 2004). Il calendario delle riunioni deve essere reso disponibile unitamente alle date di scadenza per la presentazione delle richieste di parere;
- 2.2** L'iter procedurale delle domande di sperimentazione viene attivato quando siano pervenute la domanda dello sperimentatore e/o del promotore 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 e successiva verifica della correttezza della documentazione presentata (D. Lvo 211/2003, art 2° e DM 21/12/2007, allegato 2, 6.1.1);
- 2.3** L'Ufficio di Segreteria predispone, su indicazione del Presidente, l'ordine del giorno delle riunioni, in base alla documentazione pervenuta. Tale documentazione, appena disponibile, viene caricata sul sito internet nell'Area Riservata del CE e i Componenti vengono tempestivamente avvisati tramite posta elettronica. Le eventuali successive modifiche e integrazioni sostanziali alla documentazione (emendamenti e riesami, esclusi gli usi compassionevoli), saranno inserite non oltre i 7 giorni prima della seduta. L'Ufficio di Segreteria invia la convocazione ai Componenti del CE di norma almeno 5 giorni prima della seduta. In allegato alla convocazione viene inviata bozza del verbale della seduta precedente per la discussione ed eventuale approvazione in plenaria.
- 2.4** Alla seduta del CE, possono essere convocati i responsabili delle sperimentazioni per illustrare i protocolli presentati, qualora se ne ravvisi la necessità.

Art. 3 Richiesta di parere

- 3.1** La richiesta di autorizzazione a condurre la sperimentazione da parte del proponente la ricerca, va indirizzata al Presidente del CE e inviata alla Segreteria del CE tramite la compilazione della documentazione prevista per:
- ✓ studi clinici con farmaci
 - ✓ studi osservazionali
 - ✓ studi clinici inerenti i Dispositivi medici
 - ✓ studi clinici inerenti Procedure Chirurgiche e Diagnostiche, Genetica, Prodotti dietetici e Integratori alimentari, o che implichino l'uso di tessuti umani a scopo scientifico
 - ✓ uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (D.M. 08/05/03)
secondo quanto riportato sul sito del CE www.policlinico.mo.it/comitatoetico.
- 3.2** Per la richiesta di parere per tutte le tipologie di studi e per gli usi terapeutici di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica (D.M. 08/05/03), il proponente dovrà presentare la documentazione richiesta, redatta secondo la normativa vigente, solo in formato elettronico (solo la lettera d'intenti va inviata in forma cartacea).
- 3.3** Per le richieste di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica inviate con carattere di urgenza, ossia quando la condizione clinica del/della 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. 8 maggio 2003 (art. 4, comma 2, lettera a). La richiesta con

urgenza viene valutata da almeno un Componente, con competenze cliniche relative alla patologia oggetto della richiesta, individuato dalla Segreteria Scientifica. Ottenuto il parere del referente, la Segreteria pubblica nell'Area Riservata del sito del CE tutta la documentazione comprensiva di tale parere. I Componenti del CE hanno 3 giorni di tempo, dalla comunicazione della Segreteria, per inviare eventuali osservazioni. Passato tale termine viene rilasciata 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 richiesto, salvo la definizione di adempimenti aggiuntivi, come limiti temporali dell'autorizzazione, richiesta di ulteriori o più frequenti relazioni cliniche, ecc.

- 3.4** La Segreteria del CE registrerà tutta la documentazione pervenuta, attribuendo una data e un numero di protocollo e controllando la completezza della richiesta. Qualora la documentazione risultasse mancante di qualche modulo o di informazioni necessarie, il richiedente 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 30 giorni dall'invio delle richieste la Segreteria non riceve alcun riscontro, le pratiche, saranno 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 Vice Presidente del CE, congiuntamente con la Segreteria, individuano i Componenti a cui affidare ogni protocollo di ricerca all'ordine del giorno, individuandone contestualmente il referente. Tra i Componenti individuati deve essere presente, ove applicabile, l'esperto del settore oggetto della ricerca. In caso di richiesta di Parere Unico la valutazione del protocollo è affidata ad almeno quattro Componenti, tra cui obbligatoriamente il Farmacologo e il Biostatistico del CE. In caso di richiesta di parere per studi osservazionali retrospettivi o trasversali la valutazione del protocollo può essere affidata a soli due Componenti del CE. In caso di richiesta di parere per uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica la valutazione può essere affidata ad un solo Componente, con competenze cliniche relative alla patologia oggetto della richiesta. La valutazione degli emendamenti sostanziali può essere affidata ad un solo Componente individuato tra i Componenti a cui era stato affidato il protocollo di ricerca iniziale. In caso di emendamenti sostanziali relativi ai protocolli di ricerca per i quali il CE ha emesso Parere Unico, la valutazione può essere affidata a tutti e quattro i Componenti individuati per la valutazione del protocollo. Nel 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, la Segreteria affiderà la valutazione ad un nuovo Componente fornendo, oltre alla documentazione relativa all'emendamento stesso, anche quella necessaria a ricostruire la storia dello studio.
- 3.5** É richiesto che per tutti i tipi di studi osservazionali, quindi anche per quelli che in base alle Linee Guida del 20/03/08 necessitano di semplice notifica, venga fornita la documentazione prevista sul sito. Il CE si riserva di valutare tutti i protocolli di studio osservazionali. Rilascerà poi parere o semplice presa d'atto, a seconda di quanto deciso in sede di seduta plenaria. Per evitare che progetti, per i quali secondo le Linee Guida sarebbe prevista la sola notifica, vengano attivati con la procedura del silenzio-assenso, sarà cura della Segreteria comunicare al proponente la seduta in cui lo studio sarà valutato.
- 3.6** Per gli emendamenti, relativi sia a studi interventistici sia a studi osservazionali, il proponente dovrà presentare la documentazione richiesta solo in formato elettronico (solo la lettera di intenti va inviata in

forma cartacea) per la valutazione da parte del CE. In caso di emendamenti sostanziali seguirà parere del CE, in caso di emendamenti sostanziali di sola notifica o di emendamenti non sostanziali, qualora necessario, seguirà Presa d'Atto da parte della Segreteria.

- 3.7 Il referente individuato tra i Componenti a cui è affidata la valutazione del protocollo produrrà una relazione scritta, espressione del parere condiviso tra i Componenti, sulla base dello schema predisposto dalla Segreteria. Tale relazione dovrà essere mandata alla Segreteria, entro i tempi stabiliti, che provvederà a diffonderla a tutti i Componenti del CE e a richiedere eventuali chiarimenti ai proponenti lo studio prima della riunione del CE laddove possibile.

Art. 4 Svolgimento delle riunioni

- 4.1 Il Presidente del CE, in apertura di seduta, accerta la presenza del *quorum* previsto dal Regolamento e procede all'esame dell'ordine del giorno; invita i Componenti a dichiarare eventuale conflitti di interessi in relazione alla sperimentazione in esame.
- 4.2 Verifica che nel corso della seduta permanga il numero legale dei Componenti del CE.

Art. 5 Valutazione delle sperimentazioni

- 5.1 Il CE esamina le richieste di parere ed esprime, all'unanimità o in mancanza di unanimità tramite voto palese, il parere motivato, secondo i criteri riportati nell'Appendice 2. Detto parere può essere formulato secondo le seguenti tipologie:
- ✓ **PARERE POSITIVO** con l'indicazione che il protocollo potrà essere attuato dopo aver ricevuto il nulla osta/autorizzazione da parte della Direzione Aziendale di competenza
 - ✓ **PARERE POSITIVO A CONDIZIONE** che vengano forniti alcuni chiarimenti al fine di poter eventualmente esprimere parere positivo alla conduzione dello studio di cui all'oggetto in un secondo momento (non applicabile agli studi sperimentali con farmaci)
 - ✓ **SOSPENSIONE** della decisione in attesa che siano forniti chiarimenti che dovranno ripassare in CE per il riesame della documentazione fornita dal proponente
 - ✓ **PARERE NEGATIVO** in quanto ritenuto eticamente e/o scientificamente non giustificato.

Viene fissato a 6 mesi dalla data del verbale di *parere positivo a condizione* o *sospensione della decisione in attesa di chiarimenti* il tempo utile per inviare alla Segreteria le modifiche e i chiarimenti richiesti, dopodiché le pratiche saranno considerate non più valutabili e occorrerà ripetere la richiesta di parere ex novo.

Il Comitato Etico delega la Segreteria per lo scioglimento delle riserve in caso di *parere positivo a condizione*, senza la necessità quindi di riesaminare le pratiche in seduta plenaria o di ratificare le approvazioni nella prima seduta utile. L'elenco dei pareri definitivi emessi in seguito alla verifica della Segreteria sarà riportato nel verbale della prima seduta utile.

- 5.2 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.

- 5.3 Il Parere, per quanto riguarda protocolli di sperimentazione clinica di medicinali, deve essere espresso nei termini temporali previsti dagli artt. 6 e 7 del D.Lgs n. 211 del 24/06/03.
- 5.4 Il CE può richiedere, qualora non sia chiamato a esprimere Parere Unico, la modifica della formulazione del Foglio Informativo/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.
- 5.5 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.
- 5.6 Per il rilascio dell'approvazione a protocolli per *Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*, il CE di Modena richiede che venga garantita la fornitura dei farmaci fino all'ingresso degli stessi nel Prontuario Terapeutico Regionale e Ospedaliero.
- 5.7 Il Responsabile della Segreteria Tecnico-Scientifica e il Vice Presidente ricevono delega, da parte del Presidente, per le funzioni di firmatario, in sua assenza, e garante delle decisioni, verbalizzate, assunte dal CE.
- 5.8 In caso di emendamenti sostanziali il CE esamina le richieste di parere ed esprime, all'unanimità o in mancanza di unanimità tramite voto palese, il parere motivato secondo i criteri riportati nell'Appendice 2.

Art. 6 Monitoraggio

- 6.1 Ciascun protocollo che riceve il *Parere positivo* sarà sottoposto a monitoraggio durante l'effettuazione della sperimentazione.
- 6.2 Per ottemperare agli obblighi di monitoraggio 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.
- 6.3 In base all'esito dei dati emersi dal monitoraggio il CE ha facoltà di revocare il parere precedentemente emesso comunicandolo all'Autorità Competente e alla Direzione Aziendale di riferimento per la sperimentazione. In caso di proposta di sospensione questa sarà inviata alla Direzione Aziendale di riferimento per la sperimentazione.
- 6.4 Il CE si riserva ogni ulteriore attività ispettiva che ritenga necessaria.

Art. 7 Funzioni della Segreteria Tecnico-Scientifica del Comitato Etico

Nell'ambito della Segreteria Tecnico-Scientifica devono essere precisamente distinte e adeguatamente attribuite le responsabilità scientifiche da quelle amministrative.

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

- ✓ ricevere le domande di parere (compilate secondo la modulistica appositamente preparata dal CE) e verificare la completezza formale della documentazione
- ✓ registrare la data di arrivo e attribuire un numero di protocollo alle domande
- ✓ verificare la correttezza formale della documentazione presentata
- ✓ 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 su indicazione del Presidente
- ✓ inviare la documentazione completa relativa ai protocolli, agli emendamenti e agli altri argomenti all'ordine del giorno
- ✓ 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 sette anni dal termine della stessa
- ✓ redigere i verbali di valutazione dei protocolli discussi in seduta plenaria
- ✓ inserire i dati richiesti nell'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche (OsSC)
- ✓ inviare informazione al Ministero della Salute dell'avvenuta autorizzazione alla sperimentazione, laddove previsto dalla normativa vigente
- ✓ predisporre l'elenco delle sperimentazioni da sottoporre a revisione annuale
- ✓ rendicontare le proprie spese di gestione al CE e agli Enti Istitutivi del CE
- ✓ redigere una relazione annuale sull'attività svolta dal CE e dall'Ufficio di Segreteria
- ✓ 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
 - membri che si allontanano dalla riunione quando si esaminano protocolli nel quale possono avere conflitti di interesse
 - data e firma del Presidente o del Vice Presidente
- ✓ inviare bozza dei verbali delle sedute a tutti i Componenti del CE come allegato della convocazione, prevedendo la pubblicazione nell'Area Riservata CE del verbale definitivo, firmato dal Presidente.

- 7.2 Qualora il CE vincoli la propria approvazione alla/e modifica/che di qualsiasi aspetto della sperimentazione, l'Ufficio di Segreteria comunica allo Sperimentatore le modifiche proposte, che potranno essere ripresentate al CE secondo le procedure previste.
- 7.3 I pareri del CE, conformi all'originale, vengono inviati in formato elettronico, nei tempi e nei modi previsti dalla normativa vigente, ai proponenti delle sperimentazioni, allo Sponsor e alle Autorità Competenti.

Art. 8 Archiviazione

8.1 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 Componenti del CE – 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 CE 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
- ✓ Notifiche di eventi avversi gravi e inattesi pervenute via mail o per posta cartacea (come segnalato sul sito web del CE e all'art. 6.2 non saranno conservate notifiche inviate per fax)
- ✓ Tutta la documentazione relativa agli studi

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

8.3 Il Regolamento 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. 9 Sanzioni

Il CE non ha, per sua natura, il compito di comminare sanzioni, ma di monitorare le sperimentazioni 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, può segnalare il fatto agli Enti Istitutivi del CE. Nei confronti dello Sperimentatore il CE potrà notificare la sospensione del Parere Positivo precedentemente dato.

Art. 10 Aspetti economici

10.1 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.

10.2 La richiesta di valutazione di uno studio o di un emendamento sostanziale deve essere accompagnata dal bonifico bancario che attesti l'avvenuto pagamento da parte dello Sponsor, al momento della sottomissione della richiesta di parere al CE per le attività da questo svolte, la somma di:

- ✓ **Euro 5000** + spese di bollo (Euro 2,00) 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 Comitato Etico è Centro Coordinatore
- ✓ **Euro 3000** + spese di bollo (Euro 2,00) 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 Comitato Etico non è Centro Coordinatore
- ✓ **Euro 2000** + spese di bollo (Euro 2,00) per gli oneri di istruzione, di esame e di valutazione dei protocolli osservazionali prospettici
- ✓ **Euro 500** + spese di bollo (Euro 2,00) per gli oneri di istruzione, di esame e di valutazione degli altri protocolli osservazionali
- ✓ **Euro 1000** + spese di bollo (Euro 2,00) per gli emendamenti sostanziali di cui all'art.10 lettera a) del D.L.vo n. 211 del 24 giugno 2003 e specifiche del DM 53/2007 in cui il Comitato Etico è Centro Coordinatore
- ✓ **Euro 700** + spese di bollo (Euro 2,00) per gli emendamenti sostanziali di cui all'art.10 lettera a) del D.L.vo n. 211 del 24 giugno 2003 e specifiche del DM 53/2007, ed emendamenti sostanziali relativi agli studi osservazionali o interventistici con dispositivi
- ✓ **Euro 1000** + spese di bollo (Euro 2,00) per gli emendamenti notificati urgenti in cui il Comitato Etico è Centro Coordinatore
- ✓ **Euro 700** + spese di bollo (Euro 2,00) per gli emendamenti per gli emendamenti notificati urgenti

Nel caso la ditta intenda ritirare la richiesta di valutazione da parte del CE, la somma non verrà addebitata allo Sponsor solo se il ritiro della richiesta viene formalizzato prima che il protocollo di studio sia inserito all'O.d.G. della seduta del CE.

Nel caso si rendesse necessaria la restituzione di un importo già versato, la ditta dovrà farne richiesta scritta entro 60 giorni dalla data di pagamento. Parimenti, nel caso la Segreteria si accorgesse di aver ricevuto un pagamento che non le spetta, avrà cura di comunicarlo al beneficiante e, in assenza di risposta entro 60 gg, non sarà più possibile provvedere alla restituzione.

Art. 11 Riferimenti normativi ed aggiornamento periodico

11.1 Per quanto non espressamente previsto da queste procedure operative, si rimanda alle norme di legge (i principali riferimenti normativi sono disponibili nella pagina web del comitato etico: www.policlinico.mo.it/comitatoetico).

- 11.2** Il Presidente, coadiuvato dal Vice Presidente e da altri Componenti a ciò designati, predispone periodicamente una revisione delle Procedure Operative sopraesposte, affinché siano sempre conformi alle disposizioni di legge.
- 11.3** Le presenti Procedure Operative possono essere modificate con la maggioranza dei due terzi dei Componenti del CE

Azienda Sanitaria Regionale

Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE

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.

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'extrapolabilità 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 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.

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 Comitato Etico 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.

Nel caso di sperimentazioni multicentriche il Comitato Etico 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 Comitato etico per le sperimentazioni cliniche prima di essere usati. Il soggetto od il suo rappresentante legalmente

ricosciuto 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 le 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) 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;

- m) 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;
- n) 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;
- o) 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;
- p) gli interessi dei pazienti prevalgano sempre su quelli della scienza e della società;
- q) 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.