

COMITATO ETICO PROVINCIALE DI MODENA

PROCEDURE OPERATIVE STANDARD per la valutazione delle sperimentazioni cliniche

REVISIONE 3 APPROVATA IL 16 MARZO 2010

Si intendono per Procedure Operative Standard (SOP) le modalità concordate ed adottate, dal Comitato Etico, 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.Lvo 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).

Non rientrano invece nelle competenze del C.E. 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 C.E. 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.Lvo n.211 del 24 giugno 2003 entrata in vigore il 1° gennaio 2004). Il calendario, almeno semestrale, 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 sponsor e dello sperimentatore, unitamente a tutti i documenti previsti in base alla tipologia dello studio. Gli studi saranno inseriti nell'ordine del giorno solo dopo la verifica della completezza, con

riscontro (entro sette giorni come previsto dalla normativa) al proponente, 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 al materiale pervenuto. Invia, non appena disponibile, tale materiale ai membri del Comitato. Convoca i Componenti del C.E. di norma almeno 5 giorni prima della seduta.
- 2.4** Alla seduta del C.E., 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 C.E. e inviata alla Segreteria del C.E. tramite la compilazione della documentazione prevista per:
- ✓ studi clinici con farmaci
 - ✓ studi osservazionali
 - ✓ studi clinici inerenti i Dispositivi medici - Procedure Chirurgiche e Diagnostiche
 - ✓ uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (D.M. 08/05/03)
- secondo quanto riportato sul sito del C.E. www.policlinico.mo.it/comitatoetico.
- 3.2** Per gli studi interventistici con farmaci, in caso di richiesta di Parere Unico, il proponente dovrà presentare la documentazione richiesta, redatta secondo normativa vigente, in cinque copie cartacee e una copia su supporto elettronico. Nel caso sia richiesto parere come centro collaboratore, il proponente dovrà presentare la documentazione richiesta in quattro copie cartacee e una copia su supporto elettronico.
- 3.3** La Segreteria del C.E. registrerà tutta la documentazione pervenuta, attribuendo una data e un numero di protocollo e controllando la completezza della richiesta. Qualora la documentazione risulti 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. Le pratiche che dopo i 6 mesi dal primo invio della documentazione non siano modificate e integrate in modo idoneo, saranno considerate non più valutabili e occorrerà ripetere la richiesta di parere ex novo. Una volta che la documentazione risulti completa il coordinatore di questa attività, Prof. Vittorio Silingardi, congiuntamente con la Segreteria, individua la tre componenti (tripletta) a cui affidare ogni protocollo di ricerca all'ordine del giorno, individuandone contestualmente il referente. In caso di richiesta di Parere Unico la valutazione del protocollo sarà affidata a quattro componenti, tra cui obbligatoriamente il Farmacologo e il Biostatistico del C.E. La Segreteria quindi invierà ai componenti designati per ogni studio la documentazione completa e a tutti i Componenti l'elenco delle pratiche all'ordine del giorno congiuntamente alla sinossi per gli studi sperimentali con farmaci e alla griglia riassuntiva per le altre tipologie di studio.
- 3.4** 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 Comitato

Etico si riserva di valutare tutti i protocolli di studio osservazionali. Rilascerà poi parere o semplice presa d'atto, a seconda della tipologia dello studio. 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 Tecnico-Scientifica del Comitato Etico comunicare al proponente la seduta in cui lo studio sarà valutato.

- 3.5** In caso di emendamenti, sia relativi a studi interventistici che studi osservazionali, il proponente dovrà presentare la documentazione richiesta in quattro copie cartacee, o in cinque in caso di Parere Unico, più supporto elettronico per la valutazione da parte del CE.
- 3.6** Il referente individuato per ogni tripletta produrrà una relazione scritta, espressione del parere condiviso della tripletta, sulla base dello schema predefinito predisposto dalla Segreteria. Tale relazione dovrà essere mandata alla Segreteria, entro i tempi stabiliti, che provvederà a diffonderla a tutti i Componenti del C.E. e a richiedere eventuali chiarimenti ai proponenti lo studio prima della riunione del C.E..

Art. 4 Svolgimento delle riunioni

- 4.1** Il Presidente del C.E., 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 Comitato Etico.

Art. 5 Valutazione delle sperimentazioni

- 5.1** Il C.E. 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:
- ✓ **APPROVATO**, con l'indicazione che il protocollo potrà essere attuato, così come presentato
 - ✓ **APPROVATO A CONDIZIONE**, dell'accettazione di modifiche da apportare (non applicabile agli studi sperimentali con farmaci)
 - ✓ **SOSPESO IN ATTESA DI CHIARIMENTI**, nel caso che il protocollo, per le problematiche rilevate, debba ripassare in C.E., per il riesame dei chiarimenti forniti dal proponente
 - ✓ **NON APPROVATO**, in quanto ritenuto eticamente e/o scientificamente non giustificato.

Viene fissato a 6 mesi dalla data del verbale di *approvazione a condizione o sospensione in attesa di chiarimenti* il tempo utile per presentare in Segreteria le modifiche e i chiarimenti richiesti, dopodichè 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 *Approvazione a condizione*, senza la necessità quindi di riesaminare le pratiche in seduta plenaria o di ratificare le approvazioni nella prima seduta utile.

- 5.2** Se uno o più Componenti del C.E. 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.Lvo 211 del 24/06/03.
- 5.4** Il C.E. può richiedere, qualora non sia chiamato a esprimere Parere Unico, la modifica della formulazione del consenso informato per i pazienti che accedono alle proprie strutture; in caso di richiesta di Parere Unico può richiedere modifiche all'intero protocollo di ricerca.
- 5.5** Il C.E. ha competenza a giudicare tutti gli aspetti del protocollo. Il Comitato Etico 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** L'Autorità Competente per il rilascio delle autorizzazioni alla conduzione di studi presso il Policlinico di Modena, in base a quanto previsto nel D.M. n. 51 del 21.12.07, delega con delibera n. 08/0000172/DG del 6/10/08 del Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, il Comitato Etico valutazione dei protocolli di studio riguardanti le sperimentazioni cliniche con farmaci. La Direzione si riserva tuttavia la facoltà di valutare gli aspetti riguardanti la fattibilità locale e gli aspetti economico-amministrativi dei protocolli. Alle Autorità Competenti delle altre strutture accreditate nella provincia di Modena rimane la funzione di valutare gli studi prima del rilascio delle autorizzazioni alla conduzione di studi.
- 5.8** 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 Comitato Etico.
- 5.9** In caso di emendamenti sostanziali il C.E. 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. In caso di emendamenti non sostanziali verrà comunque rilasciata formale presa d'atto.

Art. 6 Monitoraggio

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

- 6.2** Per ottemperare agli obblighi di monitoraggio il C.E. richiede, prende visione e valuta la seguente documentazione, che deve essere inviata a cura dello sperimentatore e/o dal promotore/referente :
- ✓ 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 una volta l'anno per studi di durata superiore all'anno) sullo stato di avanzamento della ricerca;
 - ✓ tutti gli eventi avversi gravi e inattesi relativi al farmaco in studio, con indicazione del protocollo di riferimento e possibilmente un parere scritto dello sperimentatore relativamente al profilo di sicurezza del farmaco alla luce di tali segnalazioni;
 - ✓ 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 C.E. ha facoltà di revocare il parere precedentemente emesso.
- 6.4** Il Comitato Etico 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.

La Segreteria del Comitato Etico di Modena è composta

- ✓ per le competenze scientifiche dai Farmacisti: Dr. Saverio Santachiara, responsabile della Segreteria e Dr.ssa Anna Bianchi
- ✓ per le competenze amministrative dalla Dr.ssa Arianna Gatti e dalla Dr.ssa Annarosa Mongera

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

- ✓ ricevere le domande di parere (compilate secondo la modulistica appositamente preparata dal C.E.) 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 C.E.
- ✓ predisporre la convocazione della seduta del C.E. 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 C.E., 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, secondo quanto previsto dalla normativa vigente
- ✓ predisporre l'elenco delle sperimentazioni da sottoporre a revisione annuale
- ✓ rendicontare le proprie spese di gestione al Comitato Etico e all'ente istitutivo del C.E.
- ✓ redigere una relazione annuale sull'attività svolta dal C.E. e dall'Ufficio di Segreteria
- ✓ redigere il verbale della seduta (sul punto a titolo esemplificativo vedi Allegato 3) 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

7.2 Qualora il C.E. 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 comitato secondo le procedure previste. E' prevista una sola richiesta di modifica.

7.3 I pareri del C.E. vengono inviati, nei tempi e nei modi previsti dalla normativa vigente, ai proponenti delle sperimentazioni, allo sponsor ed alle autorità competenti.

Art. 8 Archiviazione

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

- ✓ L'atto costitutivo, i documenti storici, il regolamento e le procedure operative del C.E.
- ✓ L'elenco di tutti i membri del comitato – quelli attuali e quelli che si sono succeduti – inclusa la loro qualifica e l'istituzione di appartenenza
- ✓ Il registro delle sperimentazioni cliniche e dei pareri emessi
- ✓ La modulistica preparata dal C.E. per l'ottimizzazione del lavoro del comitato stesso
- ✓ Tutta la documentazione inviata dai richiedenti il parere
- ✓ La corrispondenza con i richiedenti o con altre parti interessate
- ✓ L'agenda di tutte le riunioni
- ✓ I verbali di tutte le riunioni
- ✓ Tutta la documentazione relativa ai monitoraggi, inclusi i rapporti periodici dello sperimentatore e la sintesi conclusiva dello studio
- ✓ La documentazione relativa agli studi nonché quella relativa agli eventi avversi

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

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

Art. 9 Sanzioni

Il C.E. non ha, per sua natura, il compito di comminare sanzioni, ma di monitorare le sperimentazioni che ha approvato; tuttavia, nel caso che il C.E. 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 C.E. potrà notificare la sospensione del Parere favorevole prima 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 C.E. 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 studio 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 Comitato Etico per le attività da questo svolte, la somma di:

- ✓ **Euro 5000** + spese di bollo (Euro 1,81) 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 1,81) 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 1,81) per gli oneri di istruzione, di esame e di valutazione dei protocolli osservazionali di qualsiasi tipologia
- ✓ **Euro 1000** + spese di bollo (Euro 1,81) per gli emendamenti sostanziali di cui all'art.10 lettera a) del D.lvo. n. 211 del 24 giugno 2003 e specifiche del DM 53/2007 in cui il Comitato Etico è Centro Coordinatore
- ✓ **Euro 500** + spese di bollo (Euro 1,81) per gli emendamenti sostanziali di cui all'art.10 lettera a) del D.lvo. n. 211 del 24 giugno 2003 e specifiche del DM 53/2007, ed emendamenti sostanziali relativi agli studi osservazionali o interventistici con dispositivi

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 stato inserito all'o.d.g. della seduta del C.E.

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 Tecnico-Scientifica del CE 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 membri 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 C.E.

Appendice 1

Regione Emilia Romagna
Azienda Sanitaria Regionale
Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche

DEFINIZIONI

(articolo 2 Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211)

Sperimentazione clinica

Qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più farmaci sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione Europea.

Sperimentazione clinica multicentrica

La sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione europea e/o Paesi terzi.

Sperimentazione non interventistica (studio osservazionale)

Uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.

Medicinale sperimentale

Una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata.

Promotori della Sperimentazione

Una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

Sperimentatore

Un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro.

Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito "sperimentatore principale".

Dossier per lo Sperimentatore

La raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo.

Protocollo

Il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione, il termine "protocollo" comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso.

Soggetto

La persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo.

Consenso Informato

La decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da una autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone nel rispetto della normativa vigente.

Comitato etico

Un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato.

Ispezione

Svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazioni di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità.

Evento avverso

Qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento.

Reazione avversa

Qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata.

Evento avverso serio o reazione avversa seria

Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Reazione avversa Inattesa

Una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto).

Centro Collaboratore

Centro ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica.

Autorità competente

- 1) il Direttore Generale o il responsabile legale, ai sensi delle vigenti disposizioni normative, delle strutture sanitarie pubbliche o delle strutture equiparate a quelle pubbliche, come individuate con decreto del Ministro della salute, ove si svolge la sperimentazione clinica.
- 2) il Ministero della salute nei casi di cui:
 - a) al decreto del Ministro della salute previsto dal comma 5 dell'articolo 9;
 - b) ai medicinali elencati al comma 6 dell'articolo 9;
- 3) L'Istituto Superiore di Sanità, nei casi di farmaci di nuova istituzione di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n.43.

Regione Emilia Romagna
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'estrapolazione dei risultati alle popolazioni "reali". In particolare valuta:

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

4. La Fattibilità

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

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

5. Gli Aspetti Etici della Sperimentazione

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

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

Lo sperimentatore, o una persona da lui designata, deve informare con completezza il soggetto o, se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, il suo rappresentante legalmente riconosciuto, di tutti gli aspetti inerenti lo studio, inclusi le informazioni scritte ed il parere favorevole/approvazione del 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 riconosciuto devono essere informati tempestivamente qualora divengano disponibili nuove informazioni rilevanti per la volontà del soggetto a continuare la sua partecipazione allo studio. La comunicazione di queste informazioni deve essere documentata.

7. Sperimentazione clinica sui minori

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

- i) sia stato ottenuto il consenso informato dei genitori o dell'altro genitore in mancanza di uno di essi o del rappresentante legale nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia; il consenso deve comunque rispecchiare la volontà del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria
- j) il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici
- k) lo sperimentatore o lo sperimentatore principale tenga in considerazione la volontà esplicita del minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsene in qualsiasi momento, se il minore stesso è capace di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui alla lettera b)
- l) il gruppo di pazienti tragga dalla sperimentazione clinica qualche beneficio diretto e solo se la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; inoltre, la ricerca deve riguardare direttamente uno stato clinico di cui soffre il minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori

- m) siano state seguite e linee guida scientifiche pertinenti, adottate dall' Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA)
- n) lo 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.