

***Comitato Etico per la Sperimentazione
Clinica
della Provincia di Venezia e IRCCS San
Camillo***

**Azienda ULSS 12 Veneziana
Azienda ULSS 13 Dolo –Mirano
Azienda ULSS 10 San Donà –Portogruaro
Azienda ULSS 14 Chioggia
IRCCS San Camillo**

**REGOLAMENTO
DEL COMITATO ETICO
PER LA
SPERIMENTAZIONE CLINICA**

(versione approvata dal CESC nella seduta del 21/2/2017)

COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DELLA PROVINCIA DI VENEZIA E IRCCS SAN CAMILLO

Regolamento del Comitato

PARTE I

DISPOSIZIONI GENERALI

SCOPO DEL PRESENTE REGOLAMENTO

- Uniformare alla normativa vigente le procedure da seguire in caso di richiesta di autorizzazione alla sperimentazione clinica.
- Prevedere strumenti idonei a garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere ai soggetti coinvolti in uno studio clinico e fornire pubblica garanzia di tale protezione.
- Prevedere strumenti idonei a garantire agli operatori sanitari coinvolti nella sperimentazione una corretta conduzione della ricerca anche per i risvolti legali ed assicurativi.

1. IL COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE

Il Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della Provincia di Venezia e IRCCS San Camillo (CESC) è un organo consultivo - che esprime pareri tecnici vincolanti - delle Aziende ULSS 4 Veneto orientale, 3 Serenissima e dell'IRCCS San Camillo, dalle quali tuttavia è funzionalmente autonomo, i cui compiti nel campo della sperimentazione clinica sono definiti dalla normativa vigente.

Il CESC ha sede presso l'ULSS 3 Serenissima

2. COMPITI DEL COMITATO

Il CESC esprime pareri relativi a:

- sperimentazioni con ogni tipo di tecnologia biomedica (farmaci, dispositivi medici, tecnica chirurgica, diagnostica, ecc.) o altra tipologia di intervento (assistenziale, formativo, di qualsiasi altro tipo) promosse da:
 - a) promotori appartenenti all'industria che produce e/o commercializza farmaci/e o e/o dispositivi medici, prodotti alimentari e che prevedano o meno contributi a favore del/dei medico/i ricercatore/i (ospedalieri, MMG e PLS) o dell'intera unità operativa (UO) nella quale viene condotto lo studio (ricerca *for profit*);
 - b) società scientifiche, istituti pubblici e privati di ricerca o da gruppi autonomi di professionisti non appartenenti alle Aziende ULSS della provincia di Venezia o con queste convenzionate ovvero da sanitari appartenenti alle strutture delle Aziende ULSS della provincia di Venezia o con queste convenzionate e IRCCS San Camillo, senza alcuna promozione di tipo industriale, di società scientifiche, istituti di ricerca o di altri soggetti (ricerca no-profit);

- uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica (usi compassionevoli / expanded access), come previsto dal D.M. 08/05/2003;
- richieste di autorizzazione alla conduzione di studi di tipo osservazionale/epidemiologico, promossi da sponsor o da altro soggetto, che prevedano il coinvolgimento diretto o l'accesso ai dati sensibili del paziente/assistibile da parte di un medico ricercatore operante presso le strutture delle Aziende ULSS della provincia di Venezia o che risultino con queste convenzionati e IRCCS San Camillo.

Il CESC procede ad una semplice presa d'atto di tutti gli studi di tipo osservazionale/epidemiologico, promossi da sponsor o da altro soggetto che prevedono raccolte di dati clinici o amministrativi, senza il coinvolgimento diretto dei pazienti, relativi a soggetti assistiti presso le strutture delle Aziende ULSS della provincia di Venezia, strutture convenzionate e IRCCS San Camillo.

3. COMPONENTI DEL COMITATO

Presidente e Vicepresidente

I componenti del CESC sono nominati con Delibera dal Direttore Generale dell'Azienda ULSS 3 Serenissima, nel numero e nelle figure professionali previste dalla normativa, e da lui concretamente individuati.

Nella prima seduta il Comitato elegge con votazione e a maggioranza assoluta dei presenti il Presidente ed il Vicepresidente.

Le funzioni del Presidente sono:

- ✓ rappresentare ufficialmente il CESC;
- ✓ promuovere e coordinare l'attività del CESC;
- ✓ convocare e presiedere, di concerto con la Segreteria, la seduta del Comitato, fissandone l'ordine del giorno;
- ✓ nominare, di concerto con la Segreteria, un esperto, ove ritenuto necessario, che oltre a fornire delucidazioni in merito alla problematica, potrà anche essere invitato alla riunione del CESC con funzione consultiva.
- ✓ garantire l'applicazione coerente del presente Regolamento

Membri del Comitato Etico

I componenti del CESC, al momento dell'accettazione dell'incarico, devono rilasciare dichiarazione scritta di non trovarsi in alcuna delle condizioni di incompatibilità menzionate dalla DGRV n.1066 del 28/06/2013 art. 3 e sono tenuti a sottoscrivere annualmente una dichiarazione che li obbliga a non pronunciarsi per quelle ricerche per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto.

I componenti del CESC:

- ✓ non possono delegare altri in propria sostituzione eccetto i componenti previsti nella delibera regionale del Veneto n° 1066 del 28/06/2013

- ✓ debbono comunicare alla Segreteria l'eventuale impossibilità a partecipare alla riunione almeno 48 ore prima della stessa e - se designati a relazionare su singole ricerche e/o richieste in genere - debbono fornire comunque alla Segreteria una loro valutazione scritta;
- ✓ possono partecipare alla presentazione dello studio ma non alla successiva discussione e votazione riguardante richieste per le quali possa sussistere un conflitto di interesse di tipo diretto o indiretto in relazione alla ricerca in esame, quali ad esempio il coinvolgimento nella progettazione, nella conduzione o nella direzione della sperimentazione, rapporto di dipendenza con lo sperimentatore, rapporti di consulenza con la Azienda che produce il farmaco, ecc.;
- ✓ decadono di norma nel caso siano assenti a tre riunioni consecutive non giustificate per iscritto o alla metà delle riunioni tenute in un anno salvo le figure convocate solo in caso di studio specifico per le quali la decadenza è da prevedersi nel caso di assenza a tre convocazioni consecutive.

4. SEDUTE DEL COMITATO E DELIBERAZIONI

Il CESC si riunisce, di norma, con cadenza mensile.

Le sedute del CESC non sono pubbliche.

Il parere del Comitato sarà formulato – di norma – entro il termine massimo di 60 giorni a decorrere dal deposito della documentazione completa, fatte salve le eventuali prescrizioni di legge.

La convocazione unitamente all'ordine del giorno viene inviata ai componenti del CESC a cura dell'Ufficio di Segreteria scientifica almeno 7 giorni prima della data prevista per la seduta.

Ogni ricerca viene presentata al CESC dall'Ufficio di Segreteria scientifica e da un componente che fungerà da relatore. Il CESC può interpellare direttamente il ricercatore interessato, che partecipa alla presentazione del protocollo, ma lascia la seduta al momento della discussione.

Il Comitato può esprimere il proprio parere solo in presenza del numero legale rappresentato dalla metà più uno dei componenti convocati.

Le decisioni sono prese a maggioranza dei componenti presenti alla seduta, cioè la metà più uno dei componenti. In caso di parità di voti si considera espresso parere contrario. Il verbale riporta il risultato finale della votazione e non le singole dichiarazioni di voto.

I verbali delle sedute sono sottoscritti dal Presidente e dal Responsabile della Segreteria Scientifica.

I pareri sono espressi per iscritto e sono sempre motivati, tenendo presenti i criteri indicati nell'art.6 del D.L.vo 211/2003.

Il CESC può essere convocato con procedura d'urgenza per la valutazione di protocolli di usi compassionevoli / expanded access.

L'emissione di tale parere potrà essere effettuata mediante riunione telematica con invio della pratica da parte del responsabile della segreteria scientifica a tutti i componenti. La documentazione relativa sarà inserita nella cartella informatica condivisa e il parere sarà affidato al Presidente, ad un clinico esperto in materia e ad un altro componente. Il responsabile della segreteria scientifica attenderà la approvazione via mail dei 3 componenti cui è stata affidata la pratica ed eventuali osservazioni da parte di tutti gli altri

componenti. Qualora da parte di questi ultimi non pervengano comunicazioni in merito entro il termine previsto dalla comunicazione iniziale varrà il silenzio-assenso.

!

5. STRUTTURE A SUPPORTO DELLA RICERCA

5.1 UFFICIO DI SEGRETERIA SCIENTIFICA

Il Comitato formula pareri in materia di sperimentazione clinica solo a seguito di richiesta scritta e documentata delle persone o enti interessati, pubblici o privati, ai sensi e secondo le modalità di cui all'art.8 del D.Lgs. 211/2003.

Nell'espletare la sua attività il CESC si avvale di un ufficio di segreteria scientifica, come da delibera del Direttore Generale dell'ULSS 12 Veneziana n° 1803 del 25/09/2013, istitutiva del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della Provincia di Venezia e IRCCS San Camillo. L'ufficio di segreteria scientifica è coadiuvato da una segreteria amministrativa, e deve essere dotato di risorse informatiche, documentative adeguati all'espletamento delle sue funzioni istruttorie di carattere tecnico - scientifico. Il responsabile dell'Ufficio di Segreteria Scientifica partecipa alle riunioni del CESC e non ha diritto di voto.

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

- * predisporre il calendario delle sedute del CESC;
- * verificare la correttezza formale della domanda e la completezza della documentazione inoltrata dal NRC di competenza;
- * predisporre la convocazione della seduta del CESC e curarne l'ordine del giorno;
- * inviare a tutti i componenti la documentazione relativa agli studi in trattazione;
- * designare il componente chiamato a relazionare sulla singola richiesta di ricerca, laddove ritenuto utile ai fini della corretta formulazione del parere
- * redigere i verbali delle sedute;
- * inserire le decisioni assunte dal CESC e ogni eventuale altra informazione richiesta nelle banche dati nazionali e internazionali ;
- * tenere l'archivio dei verbali delle sedute;
- * conservare in archivio tutta la documentazione pervenuta a supporto di ogni singola ricerca per i tempi previsti dalla normativa;
- * tenere il registro degli studi sperimentali; il registro degli studi osservazionali; il registro degli usi compassionevoli/ "expanded-access"; il registro dei pareri unici emessi.

5.2. Nucleo per la Ricerca Clinica (NRC)

Al fine di garantire una presenza locale che sia di supporto ai ricercatori, promuovere la ricerca indipendente e assicurare una gestione organica degli studi viene istituito presso ciascuna Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera, IRCCS, struttura di ricovero privata, un "Nucleo per la Ricerca Clinica" (NRC). Le strutture con ridotta attività di ricerca possono, eventualmente, avvalersi dei NRC presenti nell'ambito della propria Provincia attraverso appositi accordi.

Si tratta di un'articolazione organizzativa aziendale, indipendente dal CESC, che ha l'obiettivo di garantire l'attuazione delle procedure di autorizzazione. Inoltre, tramite azioni di sostegno e coordinamento nei confronti del ricercatore e del proponente/CRO (Contract Research Organization), essa si prefigge il superamento delle criticità che dovessero emergere nell'istruttoria e nella conduzione degli studi clinici e al tempo stesso di promuovere la ricerca indipendente a livello locale.

È istituito preferibilmente presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia di ciascuna delle istituzioni sanitarie sopracitate, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse. E' costituito da professionalità multidisciplinari appartenenti all'ambito sanitario, epidemiologico –statistico, etico giuridico e organizzativo gestionale.

I componenti del NRC sono vincolati al segreto d'ufficio.

Il Nucleo per la Ricerca Clinica funge da tramite tra lo sperimentatore ed il CESC e svolge le seguenti attività di carattere generale:

a) compiti relativamente a studi clinici condotti nell'ambito di strutture aziendali

- supportare lo sperimentatore nella predisposizione e nell'inoltro della domanda di autorizzazione;
- verificare insieme allo sperimentatore, al direttore di U.O e agli uffici amministrativi preposti la fattibilità locale dello studio
- predisporre gli atti procedurali connessi con gli aspetti autorizzativi ed economici derivanti dalla formulazione del parere;
- effettuare il monitoraggio amministrativo dello studio ovvero l'insieme di attività che attraverso la gestione e analisi dei database e incontri periodici con i singoli interlocutori ,permettono di verificare i pagamenti,i costi correlati agli studi e monitorare l'andamento di tutti gli studi approvati dal CESC, segnalare agli sperimentatori eventuali studi per i quali è necessario preparare la relazione periodica sull'andamento o eventuali altre relazioni
- la corretta conduzione dello studio;
- supportare lo sperimentatore nell'inoltro della documentazione relativa a modifiche del protocollo o altra documentazione connessa allo studio in corso;
- supportare lo sperimentatore nelle attività di vigilanza sulla sicurezza del prodotto in studio;
- dopo approvazione dello studio, tenere rapporti con il CESC, i ricercatori, gli sponsor / CRO e gli uffici amministrativi locali

b)compiti generali relativamente a studi clinici condotti nella medicina generale /pediatria di libera scelta

- gestire il Registro degli sperimentatori da aggiornarsi semestralmente;
- comunicare alla Regione la lista delle sperimentazioni approvate e i MMG e i PLS coinvolti;
- verificare insieme al direttore Sanitario e/o al coordinamento dei Distretti la fattibilità locale dello studio, dopo aver:
 - inviato a tutti i medici(o solamente ai medici iscritti nel registro degli sperimentatori nel caso di sperimentazioni farmacologiche di fase III e IV) la proposta di adesione alla sperimentazione presentata dal promotore;

- raccolto le domande di partecipazione alla sperimentazione e predisposto un apposito elenco;
 - a partire dalla rilevazione dei bisogni indicati dai medici, predisposto il piano di formazione con l'indicazione dei relatori per la realizzazione del percorso formativo;
 - valutato l'esistenza delle condizioni operative di ciascun sperimentatore per un corretto svolgimento della ricerca
 - verificato che le attività connesse alla singola sperimentazione clinica siano coerenti e non interferiscano con le priorità di assistenza, formazione, ricerca dell'Azienda ULSS.
 - verificato che quanto richiesto dalla sperimentazione non rechi pregiudizio ai compiti previsti dagli accordi regionali per l'Area della Medicina convenzionata
 - concordato con i responsabili dei servizi sanitari dell'Azienda ULSS a vario titolo coinvolti nella sperimentazione la disponibilità all'esecuzione di indagini diagnostiche e strumentali e all'allestimento di terapie personalizzate .Qualora le indagini non fossero eseguibili all'interno della ULSS il NRC lo comunica al proponente e predispone altre modalità di esecuzione;
 - presentato il piano dei costi della sperimentazione
- predisporre gli atti procedurali connessi con gli aspetti autorizzativi ed economici derivanti dalla formulazione del parere da parte del CESC
 - monitorare la corretta conduzione dello studio

c)attività di consulenza per le ricerche

Su richiesta dello sperimentatore il NRC può svolgere attività di consulenza nella stesura di protocolli ed emendamenti relativamente agli aspetti tecnico scientifici organizzativi ed economici;

Pertanto, ciascun Nucleo per la Ricerca Clinica deve provvedere ad inviare alla segreteria del CESC gli studi da inserire all'ordine del giorno, dopo aver acquisito tutta la documentazione necessaria ai fini della valutazione.

PARTE II
LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

6. RICHIESTA DI SPERIMENTAZIONE

Modalità di richiesta

Il promotore della sperimentazione invia la richiesta di studio al Nucleo per la ricerca clinica e allo sperimentatore.

Lo sperimentatore si assume la responsabilità della corretta conduzione della studio e svolge, di norma gli studi for profit, al di fuori del normale orario di servizio .

La documentazione deve essere trasmessa alla Segreteria del CESC tramite il Nucleo per la Ricerca Clinica di appartenenza dello sperimentatore, entro 20 giorni dalla data della riunione del CESC

Ove manchino in tutto o in parte i prescritti documenti, la richiesta di parere si considera presentata alla data della integrazione documentale. Costituisce specifico compito della segreteria la verbalizzazione delle sedute, nonché la corretta archiviazione e custodia delle pratiche

7. CRITERI PER LA VALUTAZIONE DI UNA RICERCA

Il CESC valuta i seguenti aspetti ai fini della formulazione del parere:

A- Rilevanza clinica

B- Razionale

C- Procedure

D- Fattibilità

E- Consenso informato

F- *Check-list* per la valutazione del consenso informato negli studi di Farmacogenetica-genomica e nella ricerca di base”

G- Eticità

H- Copertura assicurativa

In particolare:

A- Rilevanza clinica

Il Comitato valuta la rilevanza clinica della ricerca rispetto al problema trattato e alla pratica clinica nel contesto dell'assistenza locale, valutando con particolare attenzione se:

- 1- è stato descritto in modo esauriente lo stato delle conoscenze già disponibili
- 2- è esplicitato il razionale dello studio
- 3- le misure di esito (end-point) prese in considerazione sono rilevanti ed adeguate
- 4- nei risultati attesi è stata considerata la rilevanza clinica degli stessi oltre che la loro significatività statistica

B- Il razionale

Il Comitato verificherà la coerenza del disegno e l'eticità dello studio in relazione al raggiungimento degli obiettivi proposti, valutando:

- 5- gli obiettivi dello studio
- 6- la correttezza del disegno dello studio
- 7- l'adeguatezza della dimensione del campione
- 8- l'inclusione nell'analisi finale di tutti i pazienti arruolati nello studio e di tutti gli esiti
- 9- la correttezza e l'adeguatezza del piano di analisi statistica
- 10- il rispetto dei diritti fondamentali dei soggetti coinvolti nello studio

C- Gli aspetti procedurali

Il CESC verificherà se si è in presenza di un piano sperimentale corretto per ottenere risultati applicabili alla pratica clinica, valutando se:

1. sono stati rispettati ed esplicitati sufficientemente i criteri di definizione diagnostica della patologia in esame e delle sue complicanze scientificamente riconosciuti
2. dati tutti i criteri di inclusione e di esclusione, i pazienti studiati sono simili alla pratica clinica quotidiana
3. le misure di esito prese in considerazione sono definite e rilevate in modo riproducibile e accurato
4. i diversi gruppi studiati sono confrontabili

D- Fattibilità

Il CESC prende atto della documentazione pervenuta dai Nuclei per la Ricerca Clinica

Verifica la fattibilità della ricerca nella specifica realtà locale con riferimento:

- a. alla possibilità di arruolare un numero adeguato di soggetti per la durata dello studio;
- b. agli spazi previsti per la conduzione della ricerca;
- c. alle risorse di personale, strutturali e tecnologiche, anche in relazione alla contemporanea attività istituzionale;
- d. alla sostenibilità e convenienza dei costi per l'istituzione sede della sperimentazione;
- e. alle priorità assistenziali decise dall'istituzione sede della sperimentazione;
- f. alla congruità degli aspetti economici;

E- Consenso informato

Lo sperimentatore deve informare in modo chiaro e comprensibile, i soggetti coinvolti nella ricerca sugli scopi sui metodi, sui benefici, sui potenziali rischi e sugli eventuali disagi che la partecipazione allo studio potrebbe comportare.

Lo sperimentatore, dopo un primo colloquio preliminare con ciascun soggetto, dovrà ottenere il suo spontaneo consenso informato, redatto in forma scritta e sintetica portante in calce la firma del paziente e dello sperimentatore.

Sia la discussione sul consenso informato che il modulo di consenso informato scritto ed ogni altra eventuale informazione scritta che deve essere fornita al soggetto, devono comprendere una spiegazione di quanto segue:

- a) che lo studio viene condotto a fronte di quesiti/problemi assistenziali che a tutt'oggi non trovano risposta nella pratica medica;
- b) lo scopo dello studio;
- c) il/i trattamento/i previsto/i dallo studio e la probabilità di un'assegnazione per randomizzazione ad uno dei trattamenti, ove prevista. Nel testo per ottenere il consenso informato deve risultare ben esplicitata l'indicazione della possibilità di somministrare il placebo, quando previsto;
- d) le procedure dello studio da seguire, comprese tutte le procedure invasive (evidenziando soprattutto se necessarie solo per la conduzione della sperimentazione);
- e) quegli aspetti dello studio che siano sperimentali;
- f) i rischi e gli inconvenienti ragionevolmente prevedibili per il soggetto e, ove applicabile, per l'embrione, il feto o il neonato;
- g) i benefici ragionevolmente previsti. Qualora non vi sia alcun beneficio clinico previsto per il soggetto, il soggetto deve esserne consapevole;
- h) il gold standard disponibile (di procedura/e o del /di ciclo/i di trattamento) che possano essere disponibili per il soggetto ed i loro potenziali benefici e rischi;
- i) la copertura assicurativa (senza franchigie) disponibile per il soggetto nell'eventualità di un danno correlato allo studio;
- j) il rimborso delle eventuali spese sanitarie aggiuntive per il soggetto che partecipa allo studio;
- k) che la partecipazione del soggetto è volontaria e che il soggetto può rifiutarsi di partecipare allo studio o può ritirarsi dallo studio stesso, in qualsiasi momento, senza alcuna penalità o perdita dei benefici di cui il soggetto ha comunque diritto;
- l) che gli addetto/i al monitoraggio, o gli addetto/i alla verifica, il Comitato etico o le autorità regolatorie possono richiedere l'accesso diretto alla documentazione medica originale del soggetto per una verifica delle procedure dello studio clinico e/o dei dati, con modalità tali da garantire la riservatezza e la confidenzialità dei dati, nella misura permessa dalle leggi e dalle regolamentazioni applicabili e che,

firmando un modulo di consenso informato, il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto sta autorizzando tale accesso;

- m) che le documentazioni che identificano il soggetto saranno mantenute riservate e, nella misura permessa dalle leggi e/o regolamentazioni applicabili, non saranno rese pubblicamente disponibili. Se i risultati dello studio vengono pubblicati, l'identità del soggetto rimane segreta;
- n) che il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto sarà informato tempestivamente, qualora divengano disponibili informazioni scientifiche che possano influenzare la volontà del soggetto di continuare la partecipazione allo studio;
- o) la/e persona/e 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;
- p) le circostanze prevedibili e/o le ragioni prevedibili per le quali la partecipazione del soggetto allo studio possa essere interrotta da parte del promotore dello studio o da parte dello sperimentatore;
- q) la durata prevista della partecipazione del soggetto allo studio;

L'informativa, il consenso informato, il consenso al trattamento dei dati personali ed ogni altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti, devono essere riveduti ogni volta che divengano disponibili nuove informazioni importanti pertinenti al consenso del soggetto. Durante la partecipazione del soggetto allo studio, egli, o il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve ricevere una copia firmata e datata degli aggiornamenti del modulo di consenso informato ed una copia di eventuali modifiche delle informazioni scritte fornite ai soggetti.

Quando uno studio clinico include soggetti che possano essere arruolati solo con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto (ad esempio: minori o pazienti con demenza grave, giusta il disposto dell'art. 3 lett. d) del D.Leg.vo 211/2003), il soggetto deve comunque essere informato in merito allo studio nella misura compatibile con la sua capacità di comprensione. In caso di contrasto il soggetto viene escluso dalla sperimentazione.

Nel caso di sperimentazioni multicentriche, il CESC può integrare i moduli di informazione al soggetto e il consenso informato in rapporto a specifiche esigenze locali.

Al soggetto deve essere comunicato che lo sperimentatore, previo consenso, porterà rapidamente a conoscenza della sperimentazione il medico o il pediatra di famiglia che potranno inoltre essere informati sull'esito di eventuali indagini previste dal protocollo di ricerca e sulle condizioni cliniche del soggetto .

Il soggetto deve inoltre venire a conoscenza che il protocollo di studio è stato valutato e discusso dal CESC. Il responsabile della sperimentazione deve allegare una copia del consenso informato datato e firmato (e successivi aggiornamenti) alla cartella clinica del soggetto e deve consegnarne una copia al soggetto.

F- Check-list per la valutazione del consenso informato negli studi di Farmacogenetica-genomica e nella ricerca di base"

1. Informazione al Pz per l'utilizzo di campioni biologici nella ricerca di base

a)Punti salienti da tenere presenti nell'acquisizione del consenso, sono i seguenti:

- Obiettivo e disegno generale della linea di ricerca di base (al fine di inquadrare correttamente le informazioni da dare al Pz)

- Gestione dei campioni biologici
- Testo di informazione al Paziente
- Riservatezza delle informazioni
- Individuazione certa del Responsabile nella ricerca

b)Elementi essenziali dell'informazione al Paziente

- finalità della ricerca,
- modalità di raccolta e conservazione dei campioni,
- livello di identificabilità degli stessi,
- tipo di analisi che verranno condotte,
- possibilità, modalità e tempi di distruzione dei campioni
- possibilità di ritirare il consenso alla ricerca
- mancanza di benefici diretti dei risultati sul suo stato di salute
- mancanza di ogni diritto di proprietà dei dati anche in caso di brevettabilità
- livello di identificabilità scelto per i campioni e per i dati generati (identificazione indiretta, doppia codifica, anonimizzazione completa ecc) e la metodologia usata per sua gestione (codici a barre, doppi codici, ecc). Queste informazioni devono anche essere incluse e dettagliate nel modulo di consenso (vd. oltre), unitamente alle implicazioni derivanti per il paziente

2. Indicazioni specifiche per i protocolli di genetica/farmacogenetica /genomica

a)Per gli studi di genetica/farmaco genetica/genomica si devono rispettare i seguenti requisiti:

- non prevedere l'anonimizzazione irreversibile in quanto ciò preclude al paziente di poter ritirare il consenso qualora lo desiderasse;
- indicare possibili studi futuri su geni che interessano la patologia del paziente;
- specificare se le informazioni derivanti dallo studio, allo stato attuale delle conoscenze, abbiano solo natura di ricerca o se si possa ipotizzare una ricaduta clinica diretta;
- specificare sempre il nome di chi detiene la chiave di decodifica che per esempio può essere il direttore della sede della banca (specificando comunque sempre nominativo,indirizzo,telefono ed e.mail);
- fornire alla Segreteria del CESC un report aggiornato annualmente, come si chiede per tutti gli studi, per esempio sul numero di campioni finora raccolti e sulle biobanche in essere;
- Dichiarare nel protocollo la pubblicazione dei risultati anche se negativi, al fine di permetterne la conoscenza da parte della comunità scientifica (impegno comunque richiesto per tutte le sperimentazioni cliniche)

b)Per gli studi di genetica/farmaco genetica/genomica, nel protocollo e nel foglio informativo per i pazienti, devono essere espressi chiaramente i seguenti punti:

- gli usi previsti di eventuali campioni di DNA (es.quali geni e/o polimorfismi verranno studiati);
- se le analisi farmacogenetiche riguarderanno solo il farmaco in studio, solo mutazioni relative alla patologia in studio, o altro;
- le modalità di conservazione dei campioni (o di distruzione) con indicazione di tempi e luogo;
- il Responsabile della conservazione/distruzione dei campioni;
- chi detiene la chiave di decodifica dell'identità del soggetto per i campioni di DNA/sangue e per quanto tempo;
- che il paziente sia in grado di ritirare il suo consenso all'utilizzo del campione di DNA, qualora lo desideri, durante il periodo di conservazione dello stesso;
- il destino dei campioni quando la ricerca sarà terminata (es. possibili ulteriori nuovi usi?)
- al Pz va specificamente richiesto:

se è interessato a conoscere i risultati della ricerca (qualora direttamente applicabili alla pratica clinica)e se, qualora i risultati della ricerca fossero utili per i suoi familiari, ne autorizza l'informazione

G- Eticità

Condizioni imprescindibili per l'eticità di una ricerca sono:

1. la ricerca deve rispondere ai bisogni inevasi dell'assistenza, con un attento controllo dell'influenza degli scopi commerciali sugli obiettivi della ricerca;
2. qualificazione del proponente e della reale fattibilità della ricerca nella struttura sanitaria di riferimento;
3. i mezzi utilizzati dalla ricerca devono essere congrui al fine specifico (scientificamente corretti) ed eticamente non contraddittori;
4. autentica applicazione del consenso informato;
5. assoluta trasparenza di tutte le procedure e adeguata verificabilità delle stesse.

H- Copertura assicurativa

Il CESC valuta che sia ottemperato a quanto previsto nel decreto ministeriale 14 luglio 2009

“Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali” e eventuali successive modifiche/integrazioni.

8. DECISIONI

Il CESC esprime le seguenti valutazioni sulle ricerche:

- ✓ *Sospensione*: In questo caso la ricerca deve essere riesaminata dal CESC non appena siano stati chiariti i motivi da parte del ricercatore o del Committente che hanno condotto alla sospensione della decisione. La risposta ai chiarimenti da parte dello sperimentatore o del promotore la sperimentazione devono essere presentati al CESC entro 30 giorni dalla comunicazione, termine oltre il quale il CESC riterrà rinunciata la domanda di autorizzazione.
- ✓ *Approvazione*
- ✓ *Approvazione a condizione*: In questo caso l'approvazione dello studio è subordinata all'accettazione da parte del promotore delle condizioni prescritte dal CESC. L'ufficio di segreteria scientifica ne verifica il rispetto
- ✓ *Non Approvazione*

Modalità di assunzione delle decisioni

La votazione per la sospensione viene espressa in voto favorevole e voto contrario

La votazione per l'approvazione prevede voto favorevole, voto contrario e astensione. In caso di parità tra voti favorevoli e voti contrari, vale voto contrario e comunque il voto è espresso a maggioranza. Gli astenuti non entrano nel computo dei voti.

9. TRASMISSIONE DEL PARERE

Le decisioni assunte dal CESC vengono trasmesse tramite l'NRC al ricercatore, al responsabile della struttura, alla Dirigenza Medica di Presidio ove previsto, ai Servizi di supporto alla sperimentazione se

previsti(Farmacia, Radiologia ,Laboratorio Analisi,..), agli Uffici Amministrativi di competenza e al promotore / CRO.

Il CESC deve motivare le decisioni (sia positive, sia negative) assunte rispetto ai diversi protocolli rendendo esplicite le ragioni relative ai contenuti, gli aspetti metodologici, la fattibilità locale.

Nel caso di “decisioni sospese” la trasmissione del parere al ricercatore e al promotore / CRO avviene a cura della Segreteria del CESC.

In sede di trasmissione del parere positivo dovrà essere precisato che lo sperimentatore, dichiara di essere a conoscenza che:

- l'avvio dello studio dovrà essere subordinata ad una autorizzazione da parte della struttura di appartenenza dello sperimentatore che a tutti gli effetti renderà operativo il parere del CESC
- il CESC deve essere informato per iscritto dallo sperimentatore dell'inizio e della fine della sperimentazione come pure della sua eventuale sospensione anticipata con la relativa indicazione dei motivi
- non devono essere avviate deviazioni dal protocollo, né modifiche allo stesso senza che il CESC abbia espresso per iscritto parere favorevole ad uno specifico emendamento eccetto quando ciò sia necessario per eliminare rischi immediati per i soggetti o quando le modifiche riguardino esclusivamente aspetti logistici o amministrativi dello studio
- il CESC deve essere informato degli eventi avversi, seri o inattesi, insorti nel corso dello studio e di ogni elemento che potrebbe influire sulla sicurezza dei soggetti o sul proseguimento dello studio; nel caso di eventi avversi gravi lo sperimentatore deve comunicare entro 48 ore l'evento al CESC e al Responsabile di Farmacovigilanza dell'ULSS di appartenenza.
- lo sperimentatore deve inviare al CESC tramite il nucleo per la ricerca clinica tutte le informazioni richieste per il monitoraggio dello studio
- lo sperimentatore è tenuto a conoscere il Regolamento del CESC

10. PROCEDURE DI APPELLO

Lo sperimentatore, qualora non ritenga adeguate le motivazioni del parere, può richiedere al CESC tramite la Segreteria una revisione dello stesso, fornendo ogni opportuna documentazione.

Il CESC prende in considerazione la richiesta entro 30 giorni ed è tenuto a fornire una risposta documentata per iscritto seguendo le stesse modalità previste per le formulazioni dei pareri.

11. VALUTAZIONE DEL PARERE UNICO DEL CENTRO COORDINATORE

Nel caso di studi multicentrici il parere del CESC della struttura alla quale afferisce il Centro Coordinatore della sperimentazione, può essere solo accettato o rifiutato in toto dai Comitati Etici degli altri Centri coinvolti nella sperimentazione stessa. Il CESC del centro satellite può comunque richiedere modifiche ai consensi.

Nel caso di sperimentazioni cliniche multicentriche, il CESC valuta il Parere Unico motivato emesso dal Comitato Etico del centro al quale afferisce lo sperimentatore coordinatore per l'Italia, comunicando eventuali osservazioni entro trenta giorni dal ricevimento della domanda, presentata nella forma prescritta.

12. FORNITURA DEI MEDICINALI

1. I medicinali da impiegare nella sperimentazione, compreso il medicinale di confronto o l'eventuale placebo, e i dispositivi medici/integratori alimentari, sono forniti gratuitamente dallo sponsor ed inviati dallo stesso direttamente al Servizio di Farmacia interna della struttura, che provvederà alla loro registrazione, ed alla consegna allo sperimentatore .

13. MONITORAGGIO DEGLI STUDI CLINICI

Per le attività di monitoraggio il CESC verrà supportato dal NRC. A tal fine il ricercatore autorizzato dovrà inviare al nucleo tutte le comunicazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull'andamento della ricerca, presentando l'appropriata documentazione e modulistica. In caso di non rispetto di tale disposizioni il CESC ha la possibilità di sospendere la sperimentazione e il rispetto di tale procedura è condizione affinché si dia corso alla convenzione economica.

Lo sperimentatore è tenuto altresì a non attuare alcuna modifica del protocollo senza che il CESC abbia espresso, per iscritto, parere favorevole, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti coinvolti nella ricerca.

Il CESC ha facoltà di interrompere la ricerca qualora ritenga siano venute meno le motivazioni che lo hanno portato ad esprimere parere favorevole.

Il Direttore della Unità Operativa/ sperimentatore principale contestualmente alla presentazione della domanda di parere deve indicare le modalità di comunicazione tempestiva di eventi avversi gravi che richiedono la sospensione immediata dello studio, anche in caso di assenza dello sperimentatore e dello stesso Direttore, indicando un recapito telefonico di reperibilità continua da consegnare anche ai partecipanti alla ricerca.

Il promotore deve inoltrare le segnalazioni delle reazioni avverse gravi ed inattese (SUSAR cioè Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions) alla rete europea di Farmacovigilanza (EudraVigilance), all'autorità competente italiana (AIFA), e ai Comitati Etici interessati. In particolare, le SUSAR che abbiano avuto esito letale o abbiano messo il paziente in pericolo di vita vanno segnalate entro 7 giorni dal giorno in cui il promotore ne è venuto a conoscenza per la prima volta; per le altre SUSAR, entro 15 giorni.

Per sperimentazioni di lunga durata lo sperimentatore presenta un rapporto di avanzamento annuale della sperimentazione, e se multicentriche può chiedere un analogo rapporto allo Sponsor riguardante la globalità delle strutture coinvolte.

DOCUMENTAZIONE RICHIESTA PER IL MONITORAGGIO DELLA RICERCA CLINICA

1. Inizio studio

Il ricercatore è tenuto a notificare al CESC tramite il NRC la data di arruolamento del primo paziente.

2. Reazioni avverse

Il ricercatore deve comunicare ogni evento o reazione avversa grave in modo immediato al promotore dello studio clinico. Il promotore deve inoltrare le reazioni avverse gravi ed inattese (SUSAR) alla rete europea di Farmacovigilanza (EudraVigilance), all'autorità competente italiana (AIFA), e ai Comitati Etici interessati. In particolare: le SUSAR che abbiano avuto esito letale o abbiano messo il paziente in pericolo di vita vanno segnalate entro sette giorni di calendario dal giorno in cui il promotore ne è venuto a conoscenza per la prima volta; per le altre SUSAR, entro 15 giorni.

Il promotore è tenuto a segnalare al CESC tramite il NRC gli eventi seri ed inattesi verificatisi con il prodotto in ricerca verificatisi **in altri centri**.

3. Emendamenti

Il ricercatore non deve attuare alcuna deviazione o modifica del protocollo senza che il CESC abbia espresso per iscritto il parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti coinvolti.

4. Rapporti sullo stato di avanzamento

Per ricerche di lunga durata il CESC chiede un rapporto annuale sullo stato di avanzamento al ricercatore; per le ricerche multicentriche un analogo rapporto può essere richiesto allo Sponsor relativamente alla globalità delle strutture coinvolte.

5. Conclusione studio

Al completamento dello studio il ricercatore deve fornire al Comitato tramite il NRC un rapporto conclusivo sulla ricerca effettuata **nel proprio centro** che sarà oggetto di valutazione da parte del Comitato stesso.

6. Relazione finale a livello multicentrico

A conclusione di studi multicentrici, lo sponsor o il coordinatore dello studio devono fornire una relazione finale sullo stato della ricerca, fornire copia di reports ed eventuali pubblicazioni .

14. EMENDAMENTI

Lo sperimentatore deve informare il CESC tramite il NRC entro trenta giorni dal ricevimento (fa fede la data del timbro di arrivo) di ogni successivo emendamento al protocollo e delle eventuali comunicazioni ricevute dal promotore in merito alla sicurezza dei farmaci in studio.

Tutti gli emendamenti relativi agli studi seguono lo stesso iter della domanda di autorizzazione.

15. CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

Al termine della sperimentazione lo sperimentatore dovrà inviare senza ritardo alla segreteria del CESC tramite il NRC la comunicazione dell'avvenuta conclusione della ricerca e dei risultati di essa. Per sperimentazioni di durata pluriennale al CESC va inviato un rapporto annuale.

Sulla base del rapporto conclusivo dopo che il CESC ha effettuato le opportune verifiche trasmette all'ufficio competente la presa d'atto della conclusione della sperimentazione al fine di poter procedere alla ripartizione degli eventuali compensi .

Se lo Sponsor o lo sperimentatore interrompono la sperimentazione in corso, devono prontamente informare il CESC tramite il NRC e fornire le motivazioni che hanno portato alla sospensione dello studio.

16. LA PUBBLICIZZAZIONE DEI RISULTATI

È compito del CESC verificare che i risultati relativi agli studi condotti nelle strutture del territorio di riferimento vengano resi pubblici ad opera dello sponsor, anche utilizzando la sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale. Il Nucleo per la Ricerca Clinica e il CESC sono tenuti a richiedere allo sponsor un *report* con tutti i risultati dell'intero campione oggetto dello studio. Non saranno accettati studi di cui non venga garantita la pubblicazione dei risultati della ricerca da parte dei promotori.

PARTE III
I FONDI

17. FONDI PER LA GESTIONE DELLA RICERCA

17.1 ONERI FINANZIARI E COMPENSI DELLA RICERCA “FOR-PROFIT”

Gli accordi economici dovranno essere regolati da un contratto di convenzione sottoscritto dal committente e dall'azienda ULSS ovvero Azienda Ospedaliera ovvero IRCCS ovvero struttura di ricovero privata.

Spettano allo sponsor:

- a) la fornitura di tutti i farmaci/dispositivi medici/integratori alimentari utilizzati nell'ambito della ricerca per tutta la durata dello studio, compresi i medicinali /dispositivi medici utilizzati nel gruppo di controllo;
- b) nel caso di uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica (usi compassionevoli/expanded access) di cui al D.M 08.05.2003, la fornitura del farmaco oggetto dello studio fino alla commercializzazione dello stesso .
- c) il ritiro dei prodotti non utilizzati ed il relativo smaltimento a fine ricerca;
- d) tutte le spese di laboratorio e strumentali extra routine o di altra natura connesse alla ricerca, che saranno individuate dalla azienda ULSS o Azienda Ospedaliera o IRCCS o dalla struttura di ricovero privata accreditata e il cui costo andrà calcolato sulla base delle tariffe vigenti. Tali spese non potranno gravare in alcuna misura sul paziente ,compreso l'eventuale ticket, né sulle strutture sanitarie né, comunque , sul SSN;

L'intera somma versata dallo sponsor ,esclusa la quota fissa per il monitoraggio e il rimborso degli esami e visite aggiuntivi ,sarà suddivisa tenendo conto delle seguenti voci:

- 1) fondo per la ricerca no profit
- 2) copertura delle spese generali dell'Azienda ULSS/Azienda Ospedaliera / IRCCS/ struttura di ricovero privata ,sostenute per il funzionamento legate all'organizzazione e produzione delle prestazioni;
- 3) quota per i Servizi di Diagnostica coinvolti per le indagini previste da ciascun protocollo di studio;
- 4) quota per il Servizio di Farmacia per la gestione dei campioni sperimentali;

- 5) quota per il Fondo dell'Unità Operativa coinvolta nella sperimentazione;
- 6) quota per il compenso del personale strutturato, solo se l'attività di ricerca viene svolta al di fuori dell'orario di servizio.

17.2 FONDO ECONOMICO PER LA RICERCA INDIPENDENTE

Secondo quanto previsto dal DM 17 dicembre 2004 e Delibera regionale n°1066 del 28 giugno 2013 i legali rappresentanti delle Aziende ULSS / Aziende Ospedaliere / IRCCS / strutture di ricovero private, istituiscono un fondo per le ricerche no-profit. Una quota sensibile del compenso per paziente destinato al/ai ricercatore/i nella ricerca for-profit viene trattenuta dalla Azienda ULSS/Azienda Ospedaliera/IRCCS/struttura di ricovero privata e va ad alimentare il fondo economico per la ricerca no-profit. Tale fondo può essere inoltre sostenuto da finanziamenti derivanti da contratti con industrie farmaceutiche o da donazioni.

18. MODALITA' DI ACCESSO AL FONDO PER LA RICERCA *NO-PROFIT*

I legali rappresentanti delle Aziende ULSS/Aziende Ospedaliere/IRCCS/ strutture di ricovero private sono tenuti a stabilire, in accordo con il CESC, criteri condivisi per l'accesso al fondo no-profit e per la sua gestione. I CESC garantiscono che l'accesso al fondo avvenga per studi di rilevanza scientifica e finalizzata al miglioramento della pratica clinica.

PER QUANTO NON ESPRESSAMENTE PREVISTO DAL REGOLAMENTO IL RIFERIMENTO E' LA VIGENTE NORMATIVA NAZIONALE , REGIONALE E LOCALE.

INDICE

PARTE I DISPOSIZIONI GENERALI	2
1. Il Comitato Etico per la Sperimentazione	2
2. Compiti del Comitato	2
3. Componenti del Comitato	3
4. Sedute del Comitato e deliberazioni	4
5. Strutture a supporto della ricerca	
Ufficio di Segreteria Scientifica	5
Nucleo per la Ricerca Clinica	5
PARTE II LA SPERIMENTAZIONE CLINICA	7
6. Richiesta di sperimentazione	7
7. Criteri per la valutazione di una ricerca	7
a- Rilevanza clinica	7
b- Razionale	8
c- Aspetti procedurali	8
d- Fattibilità	8
e- Consenso informato	9
f- Check-list per la valutazione del consenso informato negli studi di Farmacogenetica-genomica e nella ricerca di base	11
g- Eticità	12
h- Copertura assicurativa	12
8. Decisioni	12
9. Trasmissione del parere	12
10. Procedure di appello	13
11. Valutazione del parere unico del centro coordinatore	13
12. Fornitura dei medicinali	14
13. Monitoraggio degli studi clinici	14
14. Emendamenti	15
15. Conclusione della sperimentazione	15
16. Pubblicizzazione dei risultati	16
PARTE III I FONDI	
17. Fondi per la gestione della ricerca	17
Oneri finanziari e compensi della ricerca <i>for-profit</i>	17
17.2 Fondo economico per la ricerca indipendente	18
18. Modalità di accesso al fondo per la ricerca <i>no-profit</i>	18