

**STATUTO DEL COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI
MEDICINALI
DELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA VERONA**

Art. 1

1. Il Comitato Etico per la sperimentazione clinica dei medicinali dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona intende tutelare i diritti, la dignità, l'integrità e il benessere delle persone coinvolte nella ricerca biomedica come soggetti di sperimentazione, e fornire pubblica garanzia di tale tutela nella pianificazione ed esecuzione delle sperimentazioni. Questa finalità è perseguita primariamente, ma non esclusivamente, attraverso l'analisi e la valutazione degli obiettivi, aspetti scientifici ed etici delle ricerche che si svolgono nell'ambito di competenza dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Verona e presso il Centro Ricerche Cliniche di Verona s.r.l. (con sede presso l'Ospedale Policlinico).

2. Ai fini della valutazione delle ricerche biomediche il Comitato s'ispira ai criteri internazionalmente condivisi enunciati nella *Dichiarazione di Helsinki* dell'Associazione Medica Mondiale (1964 e successive revisioni), nella *Convenzione sui diritti umani e la biomedicina* del Consiglio d'Europa (Oviedo, 1997) e nelle *Norme per la buona pratica clinica* dell'Unione Europea, concordate nell'ambito dell'*International Conference on Harmonization* (1996) e recepite dall'ordinamento italiano con il D.M. 15 Luglio 1997 n. 162 ed il D.L.vo n.211 del 24/06/03, e successivi aggiornamenti. In materia di sperimentazione clinica con farmaci si fa inoltre riferimento al Decreto Ministeriale del 21 Dicembre 2007 ("Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico"), mentre per quanto concerne le sperimentazioni cliniche con dispositivi medici si fa riferimento anche ai D.L. n.507 del 14/12/92 e n.46 del 24/02/97 e al D.M. 02/08/05. Infine, relativamente agli studi osservazionali, si fa riferimento alle Linee Guida AIFA riportate nella Determinazione del 20/03/2008 e relativa rettifica del 07/04/08 ("Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci").
Costituiscono altresì un riferimento normativo i principi contenuti nelle raccomandazioni dei principali organismi internazionali (Organizzazione Mondiale della Sanità, UNESCO, Associazione Medica Mondiale, Consiglio d'Europa, Parlamento Europeo), nei documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica e del Comitato Consultivo per la Bioetica della Regione Veneto, nonché nel Codice di Deontologia Medica italiano. Il Comitato si attiene all'evoluzione legislativa italiana ed europea in materia.

3. Quanto al proprio funzionamento, il Comitato si attiene alle normative vigenti, in particolare alle disposizioni del Ministero della Salute contenute nel Decreto Ministeriale del 12 Maggio 2006 ("Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali") e successivi aggiornamenti (tra i quali il D.M. 07/11/2008), oltre che alla D.G.R. della Regione Veneto n. 4430 del 28/12/2006 ("Linee-guida per la costituzione ed il funzionamento dei Comitati etici per la sperimentazione. Modifiche ed integrazioni D.G.R. n. 4049 del 22 dicembre 2004. Linee guida relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria (DM 17.12.2004)"), alla D.G.R. n. 4155 del 18/12/2007 ("DGR 4049 del 22.12.2004 e DGR 4430 del 28.12.2006. Disposizioni in materia di Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali e istituzionalizzazione del Comitato Etico per la pratica clinica pediatrica

dell'Azienda Ospedaliera di Padova”) ed alla D.G.R. n. 209 del 03/02/2010 (“Disposizioni in materia di Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali. DGR n. 4430 del 28 dicembre 2006 e DGR 4155 del 18 dicembre 2007. Modifiche ed integrazioni.”)

Art. 2

1. Ambito di competenza del Comitato è la ricerca biomedica, intesa come l'insieme delle attività, volte a contribuire alle conoscenze utili per la tutela e la promozione della salute, nonché per la prevenzione, la diagnosi e la cura delle malattie. Oggetto di particolare attenzione sono gli studi sperimentali, svolti in base a protocolli che definiscano chiaramente scopi e metodi dello studio, le modalità di coinvolgimento dei soggetti che si sottopongono all'attività di sperimentazione e le garanzie predisposte a loro tutela.
2. Il Comitato, dopo l'analisi e la valutazione dei protocolli sperimentali presentati, esprime giudizi sulla scientificità e l'accettabilità etica degli stessi, particolarmente in merito all'originalità della ricerca, alla validità scientifica del disegno sperimentale, al rapporto fra rischi e benefici previsti (nella ricerca sia terapeutica sia non terapeutica), al rispetto dell'equità dei trattamenti e alla tutela della libertà dei soggetti coinvolti anche attraverso il consenso informato.
3. Per gli studi osservazionali epidemiologici il parere preliminare del CE è obbligatorio nei casi in cui lo studio sia di coorte prospettico e preveda l'inclusione dei soggetti in base alla somministrazione di un trattamento terapeutico o all'esecuzione di una procedura diagnostica e la loro osservazione nel tempo per la valutazione degli esiti; per tutte le altre tipologie di studi osservazionali è prevista una presa d'atto del CE, da acquisire prima dello svolgimento dello studio.
4. Il Comitato ha facoltà infine, nell'ambito della materia di competenza, di emanare linee guida vincolanti per chi opera all'interno dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona.

Art. 3

1. Il Comitato Etico è composto in modo da garantire l'interdisciplinarietà delle valutazioni e l'indipendenza dai promotori della ricerca, anche in ottemperanza a quanto previsto dal D.M. 12 maggio 2006, dalla D.G.R. n. 209 del 03/02/2010 ed eventuali successivi aggiornamenti; comprende un significativo numero di docenti universitari, al fine di valutare adeguatamente gli sviluppi della ricerca in ambito accademico. Di seguito si riportano le professionalità, in base alle competenze, che devono far parte del Comitato:

Il Direttore Sanitario (*ex officio*)

Un farmacista (*ex officio*) del Servizio farmaceutico dell'Azienda

Un biostatistico con esperienza delle sperimentazioni dei farmaci

Da due sino ad un massimo di cinque clinici con esperienza di sperimentazioni dei farmaci secondo le G.C.P.

Da uno sino ad un massimo di due farmacologi

Un esperto in materia giuridica e assicurativa e/o un medico legale

Un esperto in bioetica

Un rappresentante del settore infermieristico

Un medico di Medicina generale convenzionato territoriale e/o un pediatra di libera scelta
Un rappresentante del volontariato per l'assistenza e/o associazionismo di tutela dei pazienti.

Per completare le competenze del Comitato ed agevolare l'attività di istruttoria delle pratiche in esame, il Comitato si avvale di esperti esterni permanenti che partecipano a tutte le riunioni con le medesime modalità dei componenti, pur non avendo diritto di voto e non concorrendo al raggiungimento del numero legale dei presenti per la validità della riunione.

2. I componenti e gli eventuali esperti esterni permanenti sono nominati con delibera dal Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata.
A tal fine, il Direttore Generale può avvalersi delle indicazioni degli organi accademici, degli ordini professionali, delle società scientifiche e delle organizzazioni di volontariato.
3. Almeno la metà dei membri non è dipendente dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata.
4. I componenti restano di norma in carica per tre anni e il loro mandato (ad eccezione dei componenti *ex officio*) può essere rinnovato una sola volta consecutivamente. In caso di dimissioni di uno dei componenti o degli esperti esterni permanenti, il Direttore Generale provvede alla nomina di un omologo con tempestiva delibera.
5. Nella prima seduta il Comitato elegge fra i componenti il Presidente e il Vicepresidente, scegliendoli di preferenza fra i membri non dipendenti dall'Istituzione.
6. I membri che svolgono ricerca biomedica si impegnano tramite dichiarazione scritta ad assentarsi dalla discussione ed a non pronunciarsi sulle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi diretto o indiretto.
7. Il Comitato può avvalersi in casi specifici della consulenza di esperti di settori specialistici al fine di acquisire informazioni sullo stato dell'arte ed eventualmente richiedere una valutazione sul valore scientifico della ricerca.

Art. 5

Il Comitato si avvale nelle proprie funzioni di una Segreteria Scientifica e Amministrativa, diretta da un Farmacista Responsabile e dotata delle adeguate risorse di personale e strutture (informatiche e bibliografiche), anche per adempiere alle richieste di legge.

Art. 6

Gli oneri per il funzionamento del Comitato e della Segreteria sono a carico dei proponenti le ricerche (D.M. 12 maggio 2006).

REGOLAMENTO E PROCEDURE OPERATIVE DEL COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI DELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA VERONA

1. COMPETENZE

Il Comitato Etico (CE) esprime pareri relativi a:

- a) sperimentazioni cliniche con ogni tipo di tecnologia biomedica (farmaci, dispositivi medici, tecnica chirurgica, diagnostica, ecc.) o altra tipologia di intervento promosse da soggetti committenti (d'ora in poi chiamati "promotori") appartenenti all'industria che produce e/o commercializza farmaci e/o dispositivi medici, e che prevedano o meno contributi a favore del/dei medico/i ricercatore/i e dell'intera unità operativa (UO) nella quale è attuato lo studio;
- b) sperimentazioni cliniche che prevedono l'impiego di ogni tipo di tecnologia biomedica (farmaci, dispositivi medici, tecnica chirurgica, diagnostica, ecc.) o altra tipologia di intervento promosse da enti no profit (società scientifiche, istituti pubblici e privati di ricerca, gruppi autonomi di professionisti non appartenenti all'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, ecc.);
- c) sperimentazioni cliniche che prevedono l'impiego di ogni tipo di tecnologia biomedica (farmaci, dispositivi medici, tecnica chirurgica, diagnostica, ecc.) o altra tipologia di intervento promosse da sanitari appartenenti alle strutture dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, senza alcuna promozione di tipo industriale, di società scientifiche, istituti di ricerca o di altri soggetti;
- d) utilizzo terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, in accordo al D.M. 08 Maggio 2003.
- e) studi osservazionali di coorte prospettici, nei quali i soggetti sono inclusi in base alla somministrazione di un trattamento terapeutico o all'esecuzione di una procedura diagnostica e seguiti nel tempo per la valutazione degli esiti proposti da ricercatori operanti presso le strutture per le quali opera il Comitato Etico e promossi dagli stessi ricercatori oppure da enti esterni profit o no profit;
- f) protocolli di sperimentazioni cliniche inoltrati dalla Commissione Terapeutica, in quanto presentati alla stessa Commissione quali usi "off-label" diffusi e sistematici, ma che non risultano giustificati da adeguate evidenze scientifiche e pertanto ritenuti ancora sperimentali (in accordo a quanto previsto dalla DGRV n.449 del 27/02/2007);
- g) ogni altra eventuale richiesta proveniente da strutture esterne all'Azienda, riservandosi in ciascuno di tali casi di valutare l'ammissibilità della richiesta stessa.

Il CE procede ad una presa d'atto di tutti gli studi di tipo osservazionale/epidemiologico che non risultano di coorte prospettici, relativi a soggetti assistiti presso le strutture dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona. Qualora la Segreteria, in fase di istruttoria, ravvisasse problematiche particolari relative a studi di questo tipo (quale ad es. un coinvolgimento particolarmente rilevante del paziente), lo studio in questione viene presentato in sede di riunione affinché il Comitato possa procedere ad una formale valutazione del protocollo.

2. PRESIDENTE

Il Presidente è eletto in seno al Comitato Etico, a maggioranza assoluta dei presenti.

Le sue funzioni sono:

- rappresentare ufficialmente il CE;
- promuovere e coordinare l'attività del CE;
- convocare e presiedere la seduta del Comitato, fissandone l'ordine del giorno;
- designare, di concerto con la Segreteria, il componente tenuto a relazionare sulla singola richiesta di sperimentazione;

- tenere la relazione annuale sulla attività svolta dal CE.

Per ragioni di particolare urgenza, ad esempio per visionare le pratiche di uso compassionevole secondo il DM 08/05/2003, il Presidente può convocare i componenti per esprimere un parere tempestivo su protocolli che motivino adeguatamente una simile richiesta.

In caso di assenza o impedimento è sostituito dal Vice Presidente, eletto con le stesse modalità, che ha il compito, tra l'altro, di coadiuvarlo nello svolgimento delle funzioni.

3. SEGRETERIA

La segreteria ha il compito di:

- ricevere le richieste di parere, registrarle ed istruirle;
- provvedere alle convocazioni del C.E. su indicazione del Presidente;
- verificare la correttezza formale e la completezza della documentazione presentata; per quanto riguarda la valutazione della dichiarazione sulla polizza assicurativa e della documentazione circa gli aspetti economico-contrattuali, la Segreteria si avvale della consulenza dell'Esperto Legale del Comitato;
- coadiuvare il Presidente nella redazione dell'ordine del giorno;
- relazionare sulle singole pratiche predisponendo un'apposita griglia riassuntiva (come definita nell'allegato A);
- assegnare l'istruttoria di ciascuna singola pratica ad un componente/esperto esterno permanente del CE;
- redigere il verbale delle sedute del CE curandone poi la trasmissione integrale ai componenti del Comitato, e la trasmissione delle parti di competenza agli sperimentatori, ai promotori ed agli Uffici a supporto della ricerca (Ufficio Supporto alla Ricerca e Biostatistica e Unità Supporto Ricerca Clinica Profit);
- inviare all'AIFA le notifiche previste per legge e tenere aggiornati i registri istituiti dall'AIFA, per quanto di competenza;
- curare la tenuta del registro delle sperimentazioni cliniche autorizzate ai sensi della normativa vigente;
- comunicare a chi di competenza la chiusura della sperimentazione;
- rispondere alle richieste di informazione che pervengono da sperimentatori ed aziende relativamente all'iter di valutazione delle pratiche da parte del Comitato Etico;
- predisporre il calendario delle sedute del CE;
- tenere la contabilità relativa agli oneri di funzionamento del Comitato;
- amministrare i fondi assegnati al CE;
- ottemperare ad ogni altro compito previsto dalla normativa vigente.

4. COMPONENTI

I componenti del Comitato, al momento dell'accettazione dell'incarico, devono rilasciare dichiarazione scritta di non trovarsi in alcuna delle seguenti condizioni di incompatibilità:

- a) essere dipendenti di aziende farmaceutiche o comunque di aziende produttrici e/o distributrici di materiali di interesse sanitario;
- b) ricoprire incarichi di consulenza continuativa per aziende di cui alla precedente lettera a);
- c) avere partecipazioni finanziarie in un'impresa farmaceutica o in imprese collegate.

I componenti del comitato:

- non possono farsi sostituire, ad eccezione dei componenti ex officio, che possono delegare in maniera permanente un proprio sostituto in servizio presso la propria Unità operativa;

- debbono comunicare alla Segreteria l'eventuale impossibilità a partecipare alla riunione almeno 48 ore prima della stessa e se designati a relazionare su singole sperimentazioni e/o richieste in genere debbono fornire comunque alla Segreteria una loro valutazione scritta;
- non possono partecipare alle valutazioni, votazioni e pareri sulle sperimentazioni per le quali possono avere conflitti di interesse, avendo partecipato alla progettazione, allo studio e allo sviluppo della ricerca in esame, essendo coinvolti nell'esecuzione o nella direzione della stessa o, comunque, risultando dipendenti dallo sperimentatore o dal promotore dello studio, oppure essendo parenti o affini di soggetti coinvolti nello studio (come ricercatori o promotori dello stesso); è obbligatorio che in tali casi, il componente che possa avere conflitti di interesse si allontani dalla seduta, dandone comunicazione al Presidente, da registrare a verbale.
- decadono nel caso risultino assenti per più del 30% delle riunioni di ciascun semestre oppure se, risultando assegnatari di un'istruttoria e non potendo partecipare alla riunione, non trasmettono un proprio commento, in più della metà dei casi.

5. RIUNIONI

Il Comitato si riunisce di norma almeno una volta al mese, secondo un calendario stabilito semestralmente. Il Comitato può esprimere il proprio parere solo in presenza del numero legale rappresentato dalla metà più uno dei componenti.

Ogni ricerca viene illustrata al CE dalla Segreteria scientifica e da un componente o da un esperto esterno permanente con specifica competenza nell'argomento che fungerà da co-relatore.

Le decisioni sono prese a maggioranza dei componenti presenti alla seduta.

Per ragioni di particolare urgenza (es: protocolli di uso compassionevole), qualora la tutela dei pazienti renda necessaria l'espressione tempestiva di un parere da parte del Comitato, la Segreteria, d'accordo con il Presidente, procede alla convocazione di una "riunione virtuale" del Comitato Etico: la Segreteria istruisce la problematica in questione e ne trasmette comunicazione via posta elettronica ai Componenti del Comitato, unitamente ad eventuale documentazione ritenuta pertinente ed utile alla valutazione; se necessario, il ricevimento del messaggio viene verificato anche telefonicamente. I Componenti del CE sono chiamati ad esprimere il proprio parere (sempre a mezzo posta elettronica) entro il secondo giorno lavorativo dal ricevimento della convocazione. Alla scadenza del suddetto termine la Segreteria di concerto con il Presidente procede all'emissione del parere in accordo alle valutazioni trasmesse dai Componenti. La riunione si considera validamente convocata se viene ricevuto il parere di almeno la metà più uno dei Componenti. Ai fini della verbalizzazione viene considerata la data di scadenza del termine per il ricevimento dei pareri dei Componenti del CE (2° giorno lavorativo dall'invio della convocazione).

Per garantire che gli studi sperimentali vengano valutati effettivamente nella prima riunione utile dopo il completamento della documentazione richiesta, le pratiche presentate verranno inserite all'Ordine del Giorno nella sequenza seguente:

1. Usi compassionevoli
2. Studi sperimentali
3. Studi osservazionali
4. Emendamenti sostanziali

All'interno di ogni categoria verrà rispettato l'ordine cronologico di arrivo. Questo ordine di valutazione risulterà valido nella prima riunione in cui ciascuna pratica è inserita all'Ordine del Giorno; nel caso in cui, infatti, nel corso di una riunione non si riesca a terminare la valutazione di quanto inserito all'O.d.G., la riunione successiva dovrà iniziare con l'esame delle pratiche rimaste non valutate nella riunione precedente.

6 - DOCUMENTI CONTENUTI IN CONVOCAZIONE

I componenti ed esperti esterni permanenti del CE hanno accesso, tramite opportuno sistema informatizzato ad accesso protetto, a tutta la documentazione relativa a ciascuna pratica inserita all'Ordine del Giorno delle riunioni del Comitato. In aggiunta a questa, viene inoltre predisposta dalla Segreteria una scheda riassuntiva degli elementi principali di ciascuno studio: caratteristiche dello studio; farmaci/dispositivi medici in studio; sottostudi; informative al paziente; lettera per il medico curante; aspetti economici; aspetti assicurativi; aspetti particolari/criticità rilevate.

Il documento riassuntivo, redatto secondo lo schema di cui all'allegato A del presente regolamento, viene reso disponibile in formato elettronico attraverso il sistema informatizzato di cui sopra ed inoltre viene distribuito dalla Segreteria in formato cartaceo in sede di riunione a ciascun partecipante alla riunione, quale elemento di consultazione durante l'esame della pratica.

La suddetta documentazione viene resa disponibile ai componenti di norma almeno 7 giorni prima della data prevista per la riunione stessa. Fa eccezione la documentazione relativa a sperimentazioni precedentemente sospese, per le quali la documentazione può essere consegnata in sede di riunione. Richieste di valutazioni urgenti devono essere fatte pervenire alla Segreteria che, di concerto con il Presidente, valuta la necessità di convocazioni straordinarie o variazioni nell'ordine del giorno; in questo caso la documentazione viene resa disponibile nel sistema informatizzato non appena disponibile o eventualmente consegnata in sede di riunione.

7. CRITERI DI VALUTAZIONE

Il Comitato adotta modalità esplicite e trasparenti di valutazione, utili alla formulazione del parere. Sono riportati di seguito i punti salienti per la valutazione di un protocollo di sperimentazione:

- I. Razionale del progetto di sperimentazione e rilevanza clinica
- II. Rilevanza clinica e grado di innovatività del prodotto in esame
- II. Adeguatezza del protocollo, in riferimento a:
 - a. Descrizione delle conoscenze disponibili
 - b. Obiettivi
 - c. Disegno
 - d. Terapia di confronto
 - e. Criteri di definizione diagnostica
 - f. Popolazione studiata (criteri di inclusione/esclusione)
 - g. Dimensione e tipologia del campione
 - h. Misure di esito (end-points)
 - i. Valutazione dei risultati ed analisi dei dati
- III. Competenza ed idoneità dei ricercatori
- IV. Fattibilità della sperimentazione, in riferimento a:
 - a. Arruolamento del numero adeguato di soggetti
 - b. Spazi, risorse di personale, strutturali e tecnologiche
- V. Sostenibilità e convenienza dei costi per l'Azienda:
 - a. Fornitura da parte del promotore del materiale non in possesso della struttura e necessario per la ricerca;
 - b. Rimborso da parte del promotore di tutte le spese aggiuntive causate dalla sperimentazione
- VI. Idonea copertura assicurativa di:
 - a. soggetti in sperimentazione
 - b. sperimentatori
- VII. Idoneità dei compensi erogati da parte dello sponsor o di fondi di ricerca *ad hoc* per:
 - a. personale sanitario o amministrativo coinvolto nella sperimentazione;

- b. volontari sani partecipanti alle sperimentazioni, nei casi sia previsto un rimborso spese o un compenso per mancato guadagno.

VIII. Eticità della sperimentazione, con particolare riferimento a:

- a. Uso del placebo
- b. Contenuto e modalità di raccolta del consenso informato
- c. Protocollo di studio in generale
- d. Accessibilità dei dati
- e. Rapporto rischi/benefici (per il soggetto e per la società)
- f. Modalità di arruolamento e procedure informative per diffondere la conoscenza della sperimentazione.

IX. Ricaduta sia economica che clinica della sperimentazione sulla pratica clinica sia ospedaliera che territoriale.

X. Adeguatezza dei seguenti elementi del contratto ritenuti rilevanti:

- a. Compenso previsto per lo sperimentatore
- b. Copertura assicurativa
- c. Modalità di divulgazione dei dati raccolti nel corso dello studio.

Per quanto riguarda i protocolli di studio osservazionale per i quali il CE esprime un parere, i seguenti costituiscono criteri di valutazione:

- Protocollo:
 - razionale dello studio;
 - disegno dello studio;
 - coinvolgimento per il paziente;
 - tutela della privacy;
 - accesso ai dati da parte degli sperimentatori – diffusione dei risultati – proprietà dei dati.
- Foglio informativo e consenso informato: completezza e correttezza dell'informazione.
- Ricaduta economica per l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona: eventuali costi aggiuntivi/ compenso per lo sperimentatore.

Per gli altri protocolli di studio osservazionale per i quali il CE si limita a prendere atto della conduzioni degli stessi e non procede ad una formale valutazione, la Segreteria effettua le seguenti verifiche sulla documentazione presentata:

- disegno dello studio;
- coinvolgimento del paziente;
- tutela della privacy dei pazienti;
- presenza di eventuali costi aggiuntivi per l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona;
- accesso ai dati da parte degli sperimentatori – diffusione dei risultati – proprietà dei dati.

Qualora la valutazione della Segreteria evidenzii particolari criticità sui suddetti punti, la problematica viene portata in sede di riunione, altrimenti il CE provvede ad una presa d'atto del protocollo proposto.

Il CE verifica, inoltre, che l'impostazione scientifica della sperimentazione clinica dei medicinali sia stata elaborata prendendo in considerazione le linee guida europee e al DM 15 luglio 1997 e successivi aggiornamenti.

Ai fini della valutazione delle pratiche di sperimentazione clinica presentate al Comitato Etico il componente designato ad istruire la pratica utilizza un'apposita griglia di valutazione (allegato B) che come ulteriormente specificato nelle relative istruzioni alla compilazione (allegato C) indica

tutti i principali elementi da tenere in considerazione e consente di evidenziare le eventuali criticità riscontrate dall'esperto in materia in fase di istruttoria.

8. ITER DI VALUTAZIONE DELLE PRATICHE

Il parere del comitato sarà emesso, di norma, entro 30 giorni dal ricevimento della richiesta completa della documentazione prescritta. Eventuali richieste di integrazione della documentazione vengono formulate dalla Segreteria del CE rispettando i tempi eventualmente previsti dalla normativa vigente e determinano la sospensione del termine predetto, termine che riprenderà a decorrere non appena il promotore o lo sperimentatore avranno ottemperato a quanto richiesto dal CE.

Lo sperimentatore potrà essere contattato in fase di istruttoria dal relatore designato per fornire eventuali informazioni a chiarimento e completamento della documentazione presentata sul protocollo proposto. Nei casi in cui l'istruttore ne ravveda la necessità e se i tempi lo consentono, la Segreteria, su indicazione dell'Istruttore e d'accordo con il Presidente, può convocare lo Sperimentatore in prima battuta.

Qualora, dopo una prima valutazione, il Comitato ravvisi l'opportunità o la necessità di chiedere ulteriori chiarimenti e/o documentazione integrativa, questo potrà avvenire una sola volta, e la sperimentazione sarà oggetto di rivalutazione non appena la stessa documentazione perverrà al Comitato.

Sulle sperimentazioni il CE esprime uno dei seguenti pareri:

- Sospesa in attesa di chiarimenti sostanziali
- Sospesa in attesa di chiarimenti formali
- Approvata
- Approvata sub iudice
- Non approvata

In caso di studio **sospeso in attesa di chiarimenti sostanziali o formali**, verrà inviato allo sperimentatore e all'eventuale promotore una richiesta di chiarimenti di norma entro 7 giorni dalla data della riunione stessa; la medesima richiesta viene anticipata via e-mail di norma entro 2 giorni dalla data della riunione. I chiarimenti e/o le modifiche sostanziali richieste devono essere rivalutati ed approvati dal Comitato Etico in sede di riunione; la verifica dell'ottemperanza alle richieste formali presentate dal CE verrà effettuata dalla Segreteria del CE medesimo, che provvederà poi alla ratifica dell'approvazione finale nella prima riunione utile. I tempi per la rivalutazione dipendono dalla celerità con cui si ricevono i chiarimenti in questione.

Quando il parere sospensivo si riferisce ad una sperimentazione clinica con farmaci, se l'invio dei chiarimenti richiede anche la presentazione di nuove versioni dei documenti allegati alla domanda, l'invio dei suddetti documenti deve essere accompagnato da una versione aggiornata dell'elenco Ia o Ib, al fine di consentire la successiva verbalizzazione.

In caso di studio **approvato sub iudice**, essendo demandata ad un'altra struttura (es.: Direzione Sanitaria, se lo studio prevede dei costi per l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, oppure Ministero della Salute, se lo studio prevede l'utilizzo di un dispositivo medico privo di marchio CE per la destinazione d'uso proposta, oppure Istituto Superiore di Sanità se lo studio proposto risulta essere una sperimentazione clinica con farmaci di fase I) la decisione finale in merito alla possibilità di avviare la ricerca, il parere favorevole espresso dal CE verrà trasmesso alla struttura competente. Il percorso autorizzativo che la pratica dovrà seguire prima della formalizzazione della notifica verrà definito caso per caso, a seconda della struttura coinvolta (es.: Direzione Sanitaria o Ministero della Salute o ISS).

Il modulo di rilascio del parere finale (approvazione/non approvazione) sullo studio risultante al termine dell'inserimento del parere stesso nell'OsSC, per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche con farmaci, oppure le schede riassuntive dei pareri, per quanto riguarda tutte le altre tipologie di protocolli, costituiscono parte integrante del provvedimento autorizzativo, ove previsto.

9 - VERBALIZZAZIONE

La Segreteria ha il compito di inviare il verbale ai componenti del Comitato, agli sperimentatori, ai promotori ed agli Uffici a supporto della ricerca (Ufficio Supporto alla Ricerca e Biostatistica e Unità Supporto Ricerca Clinica Profit) per le parti di competenza di norma entro sette giorni dalla riunione stessa; Il verbale della riunione viene approvato 7 giorni dopo l'invio da parte dell'Ufficio di Segreteria, secondo la formula del silenzio-assenso. Qualora nel suddetto periodo pervengano alla Segreteria richieste di modifica del verbale da parte di componenti o esperti esterni permanenti del CE, queste vengono opportunamente raccolte ed implementate e quindi al termine dei 7 giorni viene trasmessa la nuova versione del verbale, che si considera definitiva. Per i pareri favorevoli, il verbale viene approvato direttamente in sede di riunione.

L'invio del verbale ai componenti del CE avviene in formato elettronico tramite sistema informatizzato ad accesso protetto, mentre l'invio del verbale agli sperimentatori, ai promotori ed agli Uffici a supporto della ricerca (Ufficio Supporto alla Ricerca e Biostatistica e Unità Supporto Ricerca Clinica Profit) per le parti di propria competenza avviene in formato cartaceo, secondo le modalità e i formalismi previsti dalla normativa vigente.

Le decisioni su ogni sperimentazione vengono riportate in una scheda riassuntiva, che contiene i seguenti elementi:

- Dati identificativi dello studio
- Lista dei componenti del Comitato e relative presenze alla decisione
- Data della riunione
- Documentazione valutata
- Parere del comitato
- Eventuali note/richieste con motivazione della decisione

La scheda riassuntiva della sperimentazione di competenza viene inviata contestualmente agli sperimentatori, ai promotori ed agli Uffici a supporto della ricerca (Ufficio Supporto alla Ricerca e Biostatistica e Unità Supporto Ricerca Clinica Profit). Per le sperimentazioni cliniche con farmaci la suddetta scheda viene sostituita dal modello per la comunicazione della decisione assunta, risultante dall'inserimento del parere in OsSC.

Nei casi in cui la decisione assunta dal CE richiede un'applicazione urgente al fine di tutelare la sicurezza dei pazienti (es.: interruzione dell'arruolamento o del trattamento), la trasmissione della stessa decisione viene effettuata utilizzando una modalità di trasmissione che preveda l'avviso di ricevuta da parte dei destinatari (e-mail o fax).

A verbale approvato, qualsiasi variazione sullo stesso viene tempestivamente comunicato da parte della Segreteria agli sperimentatori e ai promotori.

A verbale approvato, nei casi in cui il Direttore Generale dell'AOUI rappresenta l'Autorità Competente di riferimento per la sperimentazione, la Segreteria del Comitato Etico trasmette il parere del Comitato all'Ufficio Supporto alla Ricerca e Biostatistica, affinché questo predisponga il documento autorizzativo allo svolgimento dello studio.

10. MONITORAGGIO DELLA SPERIMENTAZIONE

Il Comitato Etico pone attenzione al monitoraggio delle sperimentazioni in corso, dando particolare rilevanza al monitoraggio delle sperimentazioni di cui risulta Comitato Etico di riferimento per il Centro Coordinatore.

L'attività di monitoraggio si focalizza sui seguenti aspetti:

- monitoraggio dell'andamento dello studio a livello locale;
- monitoraggio della sicurezza dei pazienti in sperimentazione;
- monitoraggio delle modifiche al protocollo originale (emendamenti).

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

In tal caso darà immediata e dettagliata comunicazione scritta allo sperimentatore, al promotore, agli Uffici a supporto della ricerca (Ufficio Supporto alla Ricerca e Biostatistica e Unità Supporto Ricerca Clinica Profit) e al Direttore Generale.

Lo sperimentatore deve rendere possibile l'accesso diretto, in ogni momento, ai dati/documenti originali relativi allo studio per il monitoraggio, per gli audit, per la revisione da parte del Comitato Etico e per l'ispezione da parte delle Autorità Regolatorie.

La Segreteria del Comitato Etico deve conservare tutta la documentazione riguardante le sperimentazioni concluse per un periodo di almeno sette anni dopo il termine dello studio e deve renderla disponibile ogniqualvolta ci sia la richiesta da parte delle Autorità Regolatorie (GCP punto 3.4).

a. Andamento dello studio

Lo sperimentatore, supportato da Ufficio Supporto alla Ricerca e Biostatistica / Unità Supporto Ricerca Clinica Profit, dovrà inviare alla Segreteria del Comitato tutte le comunicazioni necessarie per consentire al Comitato stesso di essere sempre aggiornato sull'andamento della sperimentazione, in particolare dovrà:

- inviare un rapporto annuale sullo stato di avanzamento, utilizzando la modulistica predisposta dal CE;
- fornire un rapporto conclusivo al termine della sperimentazione, utilizzando la modulistica predisposta dal CE, che sarà oggetto di successiva valutazione da parte del Comitato;
- comunicare l'eventuale interruzione dello studio con le relative motivazioni.

Il Promotore è tenuto ad informare il CE dell'inizio dello studio e del reclutamento del primo paziente trasmettendo il modello stampato dall'OsSC; in aggiunta a questo, in caso di sperimentazioni multicentriche, è tenuto a fornire periodicamente al Comitato un rapporto sull'andamento dello studio, riguardante la globalità delle strutture coinvolte.

A conclusione di studi multicentrici, dovrà inoltre fornire una relazione finale sullo stato della sperimentazione, ed eventuali copie di reports e/o pubblicazioni.

Il CE periodicamente rivede le informazioni disponibili sullo stato di avanzamento delle sperimentazioni in corso riservandosi la facoltà di adottare eventuali provvedimenti correttivi.

b. Farmacovigilanza

Per quanto riguarda la farmacovigilanza in corso di sperimentazioni cliniche, in accordo alla normativa vigente, il Comitato Etico dovrà ricevere:

- Dallo Sperimentatore, le seguenti comunicazioni:
 - eventuale comunicazione di decesso notificato di un soggetto, in seguito ad evento avverso in corso di sperimentazione clinica;
 - una relazione formulata in seguito alla valutazione della relazione annuale del promotore di cui al punto successivo, contenente la sintesi dei dati raccolti, il proprio parere in merito al profilo rischio/beneficio del prodotto sperimentale ed un commento sull'andamento dello studio a livello locale, nei casi in cui lo

Sperimentatore locale risulti il Coordinatore dello studio a livello nazionale oppure il Promotore richieda una presa d'atto del documento presentato.

- Dal Promotore, le seguenti comunicazioni:
 - Informazioni relative a sospette reazioni avverse serie inattese che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o mettano in pericolo di vita, entro 7 giorni da quando il promotore è venuto a conoscenza del caso;
 - Informazioni relative a tutte le altre sospette reazioni avverse serie inattese, entro 15 giorni da quando il promotore ne è venuto a conoscenza;
 - Una relazione annuale relativa a tutti i sospetti di reazioni avverse serie osservati nel corso del periodo considerato (con specifiche riguardo al numero complessivo dei pazienti trattati con il prodotto sperimentale ed eventualmente di quelli che hanno ricevuto il trattamento di controllo) ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.

Qualora il Comitato Etico di Verona fosse referente per il Coordinatore dello studio, dovrà:

- Revisionare periodicamente il rapporto rischio/beneficio del farmaco in sperimentazione;
- Segnalare ai Comitati Etici satellite partecipanti alla sperimentazione qualsiasi informazione rilevante per la sicurezza dei pazienti.

Qualora il Comitato Etico di Verona fosse referente per un centro satellite, dovrà:

- Revisionare annualmente il rapporto rischio/beneficio del farmaco in sperimentazione;
- Valutare eventuali problemi particolari di sicurezza segnalati dallo Sperimentatore, dal Promotore o dall'AIFA.

Le problematiche relative alla farmacovigilanza vengono valutate da almeno due componenti del Comitato (un farmacista ed un farmacologo) con competenze in farmacovigilanza.

c. Emendamenti al protocollo originale

Tutte le deviazioni o modifiche del protocollo devono essere comunicate al Comitato Etico (fatti salvi gli emendamenti che, in accordo alla normativa vigente, devono essere presentati solamente al Comitato Etico del Centro Coordinatore, quando questo non risulti essere questo Comitato).

Gli emendamenti vengono distinti dal Promotore o, ove questo non sia previsto dalla norma, dalla Segreteria in emendamenti sostanziali (tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti partecipanti alla sperimentazione o tali da modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione oppure significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio) e non sostanziali. I primi vengono discussi e valutati in sede di riunione, mentre i secondi vengono solamente notificati al Comitato Etico. In casi controversi, la Segreteria presenta l'emendamento in sede di riunione del Comitato Etico affinché si valuti, di volta in volta, la posizione da assumere.

Il parere del Comitato Etico in merito agli emendamenti sostanziali verrà formulato, di norma, entro 35 giorni dal ricevimento della richiesta con documentazione completa per le sperimentazioni monocentriche, entro 20 giorni dal ricevimento della richiesta con documentazione completa per le sperimentazioni multicentriche di cui risulta Comitato Etico di riferimento del Centro coordinatore ed entro 15 giorni dal ricevimento della richiesta con documentazione completa per le sperimentazioni multicentriche di cui risulta Comitato Etico di riferimento di un Centro satellite.

Lo sperimentatore è tenuto altresì a non attuare alcuna modifica sostanziale del protocollo senza che il Comitato abbia espresso per iscritto parere favorevole, eccetto quando si tratti di emendamenti urgenti (che introducano misure di sicurezza urgenti, compresa anche la sospensione temporanea dello studio, per la protezione dei soggetti dello studio contro ogni possibile rischio) oppure di emendamenti relativi alla gestione dello studio (quali ad es: la variazione del Promotore o del rappresentante legale o della CRO).

11. SOTTOMISSIONE DELLE DOMANDE DI VALUTAZIONE

Le domande di valutazione al Comitato Etico devono essere presentate dallo Sperimentatore e/o dal Promotore della ricerca alla Segreteria del Comitato Etico per il tramite dell'Ufficio di Supporto alla Ricerca e Biostatistica (nel caso in cui si tratti di studi con Promotore no profit) o dell'Unità Supporto Ricerca Clinica Profit (nel caso in cui si tratti di studi con Promotore profit).

Per le sperimentazioni cliniche con farmaci la domanda di valutazione da parte dello Sperimentatore è rappresentata dalla sottoscrizione per accettazione del modulo "CTA Form" da parte dello Sperimentatore e del rispettivo Direttore di Unità Operativa Complessa o, in alternativa, da una richiesta di valutazione in forma libera su carta intestata dell'Unità Operativa proponente, sottoscritta dallo Sperimentatore e dal rispettivo Direttore di Unità Operativa Complessa ed allegata al CTA form.

La Segreteria amministrativa del Comitato Etico effettua una verifica formale della completezza della documentazione presentata, e qualora la documentazione non risulti completa, rinvia la pratica all'Ufficio che l'ha trasmessa, affinché vengano effettuate le opportune integrazioni e si giunga alla presentazione della pratica nelle forma richiesta.

Per l'inserimento in ordine del giorno, la domanda con documentazione completa deve pervenire almeno 19 giorni prima della riunione stessa.

La documentazione richiesta per la valutazione a seconda del tipo di studio è riportata nell'Allegato D (Richiesta di valutazione di studio clinico – Linee guida e modulistica).

Le richieste di valutazione vanno compilate utilizzando la modulistica richiesta. La modulistica attualmente in vigore e le linee guida per la compilazione della stessa sono riportate nell'Allegato Dbis. Di norma, non sono ammesse modifiche ai moduli predisposti.

12. QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

Per quanto non espressamente indicato nel presente regolamento, si rinvia alla normativa vigente in materia.