

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico

Allegato alla delibera n. 302 del 14 Maggio 2009

SOMMARIO

GRUPPO DI REDAZIONE	3
RESPONSABILE DELLA PROCEDURA.....	3
1 . MODIFICHE.....	3
2 . SCOPO /OBIETTIVI	4
3 . CAMPO DI APPLICAZIONE	4
4 . DEFINIZIONI	4
5 . RESPONSABILITA'	5
6 . DESCRIZIONE DEL PROCESSO, RESPONSABILITA' E MODALITA' OPERATIVE.....	6
<i>Diagramma di Flusso</i>	7
<i>Descrizione delle attività: note di spiegazione dettagliata al diagramma di flusso</i>	10
Preparazione e invio della Domanda e degli Allegati.....	10
Ricezione documentazione	11
Verifica completezza della Documentazione e Registrazione della Domanda.....	11
Analisi della Documentazione e Predisposizione Odg CE	11
Seduta del CE.....	11
Seduta del CE.....	12
Inizio della Seduta.....	12
Discussione sulla Relazione e sulla Documentazione	12
1. “Senso Clinico” e accettabilità di una sperimentazione.....	12
2. La Validità Interna o Scientifica del protocollo.....	12
3. La Generalizzabilità dei Risultati (o Validità Esterna della Sperimentazione)	13
4. La Fattibilità.....	13
5. Gli Aspetti Etici della Sperimentazione.....	13
6. Il Consenso Informato.....	14
7. Sperimentazione clinica sui minori.....	15
8. Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato	16
9. Aspetti Economici.....	17
Votazione	17
Verbalizzazione della Seduta	17
Comunicazione parere.....	18
7 . PARAMETRI DI CONTROLLO (INDICATORI APPLICABILI)	19
8 . DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	19
9 . ALLEGATI	20

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 3 / 20
		N Rev. 01	

GRUPPO DI REDAZIONE

Massimiliano Luppi – Farmacista responsabile UdS

Andrea Rizzi - Collaboratore Amministrativo: membro Uds

Loredana Osbello - Farmacista: membro Uds

Maurizia Rolli – Direttore di Direzione Medica di presidio Ospedaliero

Cristiana Forni - Responsabile del Centro di Ricerca del Servizio di Assistenza

RESPONSABILE DELLA PROCEDURA

Presidente del CE

Redazione			Verifica di conformità			Approvazione		
data	Nome e cognome	firma	data	Nome e cognome	firma	data	Nome e cognome	firma
10/6/09	Andrea Rizzi		14/6/09	Valeria Sassoli		26/6/09	Francesco Antonio Manzoli	
22/6/09	Massimiliano Luppi		10/6/09	Maria Carla Bologna		12/6/09	Stefano Liverani	
			14/6/09	Maria Petra Mittermaier				

1. MODIFICHE

Rev.	Approvazione		Pagine Modificate	Tipo-Natura della Modifica
	Data	Visto		
01			6	Integrazione punto 1.
01			10	Aggiornamento al Regolamento Organizzativo Rizzoli
01			10	Supporto UdS per studi spontanei nella compilazione on line del CTA form
01			14	Inserimento nota a piè di pagina
01			20	Parziale modifica Allegati

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 4 / 20
		N Rev. 01	

2. SCOPO /OBIETTIVI

Lo scopo della presente procedura è quello di descrivere le modalità di preparazione e sottomissione della domanda di parere al CE, uniformando le stesse e illustrare le fasi che portano al rilascio dello stesso, al fine di **garantire**:

- **il rispetto della normativa vigente e dei tempi da essa definiti**
- **la corretta e completa presentazione della domanda.**

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura deve essere applicata in tutte le situazioni in cui un professionista vuole attivare uno dei seguenti tipi di studio:

- sperimentazione clinica dei medicinali
- sperimentazioni relative alla valutazione dei dispositivi medici
- sperimentazioni relative ad altre procedure diagnostico/ assistenziali
- sperimentazione animale
- studi osservazionali
- studi su tessuti *in vitro*
- studi di genetica
- ricerca di base.

e per la presentazione di qualsiasi progetto per cui il Direttore Scientifico ritenga necessaria una valutazione da parte del Comitato Etico prima del suo avvio (v. ***Iter di presentazione dei progetti di ricerca***- ROR – par. 3.4.).

4. DEFINIZIONI

Definizioni	
Promotore della sperimentazione	una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica
Sponsor (promotore delle sperimentazioni non spontanee)	È un soggetto legale che, in accordo con un ricercatore dell'TOR, propone e finanzia parzialmente o in toto una sperimentazione o studio clinico
Sperimentazione clinica dei medicinali	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 medicinali 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, nonché altri elementi di carattere scientifico e non. 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 (D.lv 211 del 24 Giugno 2003)
Studi osservazionali dei medicinali (sperimentazione non interventistica)	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 (Circolare Aifa 2 Settembre 2002)
Dispositivo medico	Qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento, e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi,

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 5 / 20
		N Rev. 01	

	controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi
Progetti di ricerca finalizzata	Sono progetti di ricerca biomedica e sanitaria, finanziati da un soggetto legale pubblico (solitamente a seguito di un bando di gara pubblico, finalizzati al raggiungimento di particolari e prioritari obiettivi di interesse della collettività, individuati da Piano Sanitario Nazionale o Regionale) o privato, finalizzata al raggiungimento di obiettivi biomedici e sanitari di particolare interesse per il soggetto erogante e per il ricercatore

Abbreviazioni	
CE	Comitato Etico
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
Odg	Ordine del giorno
UdS	Ufficio di Segreteria del Comitato Etico
IOR	Istituto Ortopedico Rizzoli
OSC	Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche
USup	Unità di Supporto al Comitato Etico
MdS	Ministero Lavoro, Salute e Politiche Sociali (comprende Ministero della Salute)
RER	Regione Emilia Romagna

5. RESPONSABILITA'

Responsabile della stesura e revisione della procedura:

Massimiliano Luppi - Farmacista: Responsabile UdS

Andrea Rizzi - Collaboratore Amministrativo: membro Uds

Responsabile dell'archiviazione e diffusione della Procedura a livello aziendale:

Ufficio Qualità Aziendale

Responsabile dell'archiviazione e diffusione della Procedura nel Dipartimento/CDR(U.O e Servizi):

Referente qualità di Dipartimento/CDR

Responsabili dell'applicazione della procedura:

Presidente del CE e ricercatore proponente il progetto.

Responsabile monitoraggio indicatori: UdS

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 6 / 20
		N Rev. 01	

6. DESCRIZIONE DEL PROCESSO, RESPONSABILITA' E MODALITA' OPERATIVE

PREMESSA:

Il Regolamento Organizzativo Rizzoli (ROR) descrive l'iter di presentazione dei progetti di ricerca a cui devono attenersi tutti i professionisti che intendono sviluppare un progetto¹:

1. Il ricercatore preventivamente propone il progetto al Direttore Scientifico (in caso di partecipazione a bandi, almeno 10 giorni prima della scadenza del bando) per le valutazioni di competenza;
2. Il Direttore Scientifico, avvalendosi dei Responsabili di Linea di Ricerca, del Direttore Sanitario - e dei Direttori di Dipartimento in caso il progetto abbia un impatto organizzativo sul Dipartimento e sulle attività clinico-assistenziali – approva o meno il progetto.
 - In caso di parere positivo lo trasmette al Comitato Etico (se previsto dalla normativa vigente o comunque in tutti i casi in cui il Direttore Scientifico, il Direttore Sanitario o il proponente lo ritengano opportuno);
 - In caso di parere negativo il Direttore Scientifico motiva la decisione al proponente.

Una volta approvato, il progetto è sotto la responsabilità del ricercatore che lo ha proposto, che risponde gerarchicamente al direttore di CdR (affidente al Dipartimento) e funzionalmente, per le attività di rendicontazione e informazione scientifica, al Responsabile della Linea di Ricerca.

È prevista una relazione sui progetti di ricerca in fase di avvio, in corso o conclusi da parte dei Responsabili delle Linee di Ricerca al CTS almeno con cadenza annuale.

A tal fine, il Responsabile della Linea di Ricerca verifica i risultati dei singoli progetti in termini di:

- produzione scientifica
- utilizzo dei fondi acquisiti per lo svolgimento dei progetti.

Il Responsabile della Linea è inoltre tenuto alla verifica *in itinere* del **contributo scientifico** che il progetto porta alla Linea e all'Istituto, in termini di produzione scientifica, immagine, attrazione, ecc., secondo tempi e modalità definiti dalla direzione scientifica.

Tale attività di verifica è necessaria al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi e l'efficiente utilizzo dei fondi destinati al progetto.

Al fine di garantire al responsabile del progetto l'efficiente realizzazione del progetto in tutte le sue fasi, è necessaria la firma di condivisione nella scheda di presentazione dei progetti al Comitato Etico - in merito all'impatto organizzativo del progetto che deve comprendere un'analisi degli effetti del progetto su tutte le attività coinvolte e dei relativi costi compresi eventuali mancati ricavi - da parte di tutti i direttori dei CDR coinvolti nello stesso.

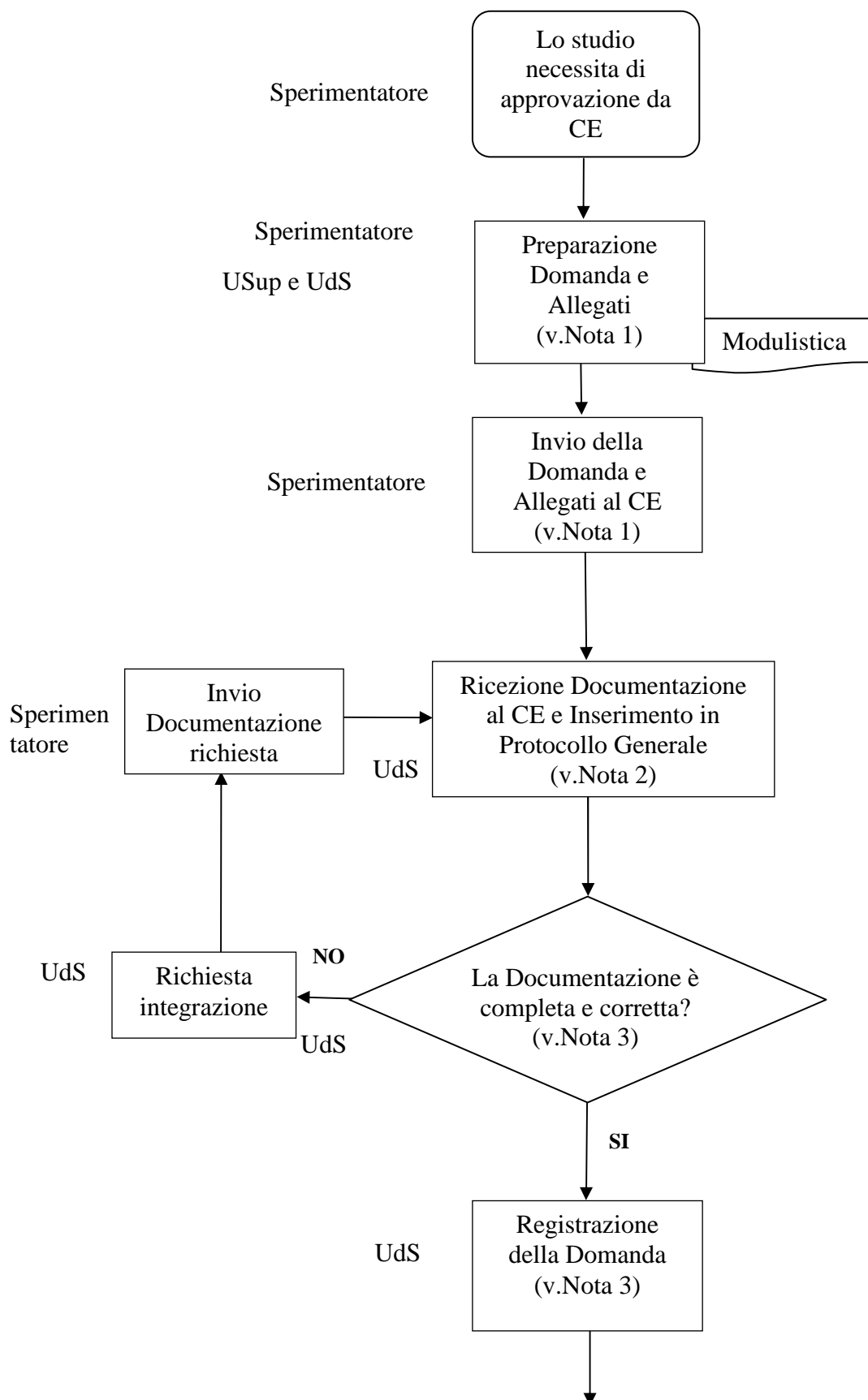
Il Direttore Scientifico è il responsabile della verifica del raggiungimento degli obiettivi dei progetti approvati, in termini di apporto di conoscenze scientifiche e/o di ricaduta assistenziale. Tale verifica è strettamente collegata con gli obiettivi dei CdR e dei Dipartimenti ed avviene contestualmente al Budget ed al termine del progetto, sulla base di quanto concordato con il Direttore Generale.

¹ Fonte: ROR, par 3.4.

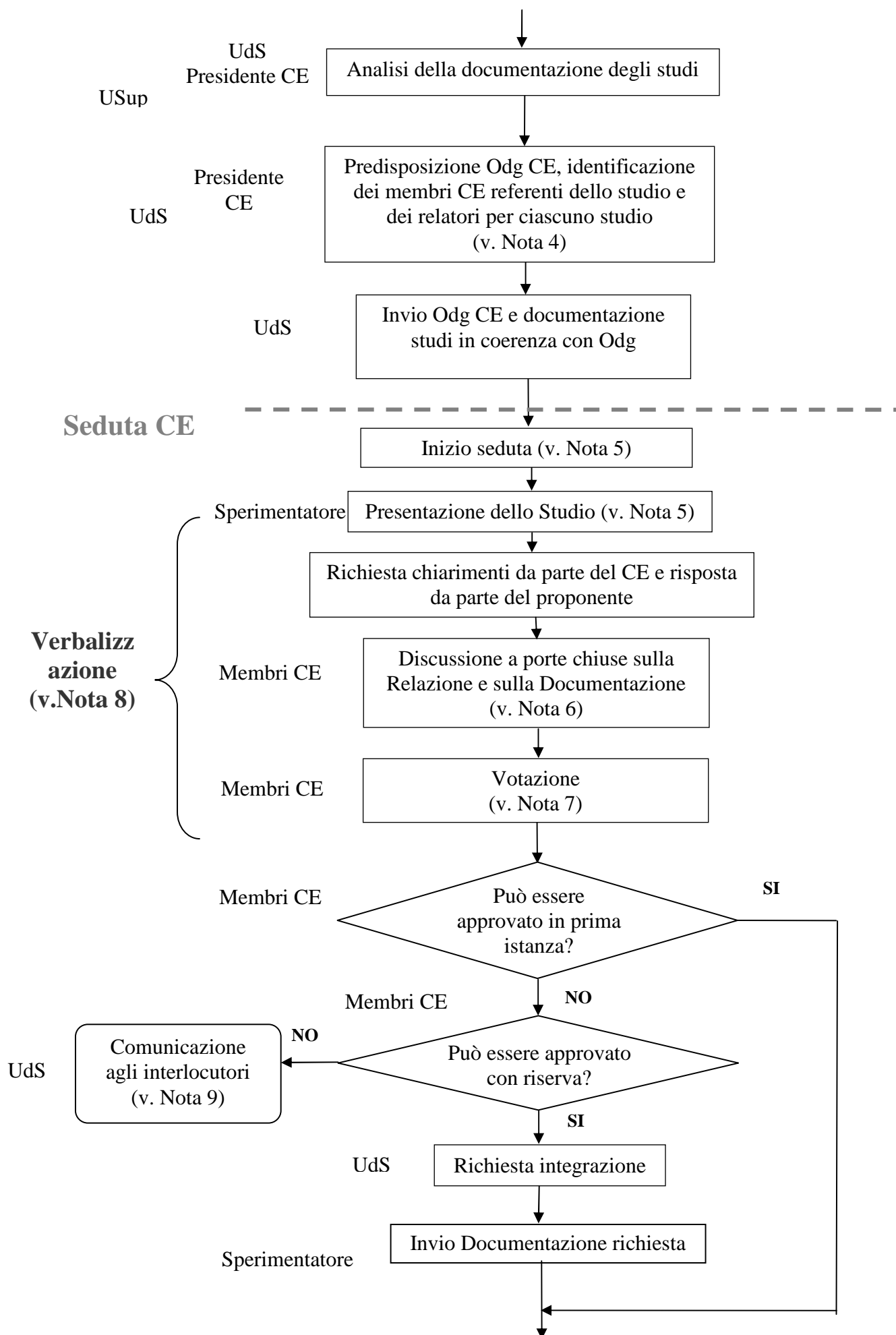
COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 7 / 20
		N Rev. 01	

Diagramma di Flusso

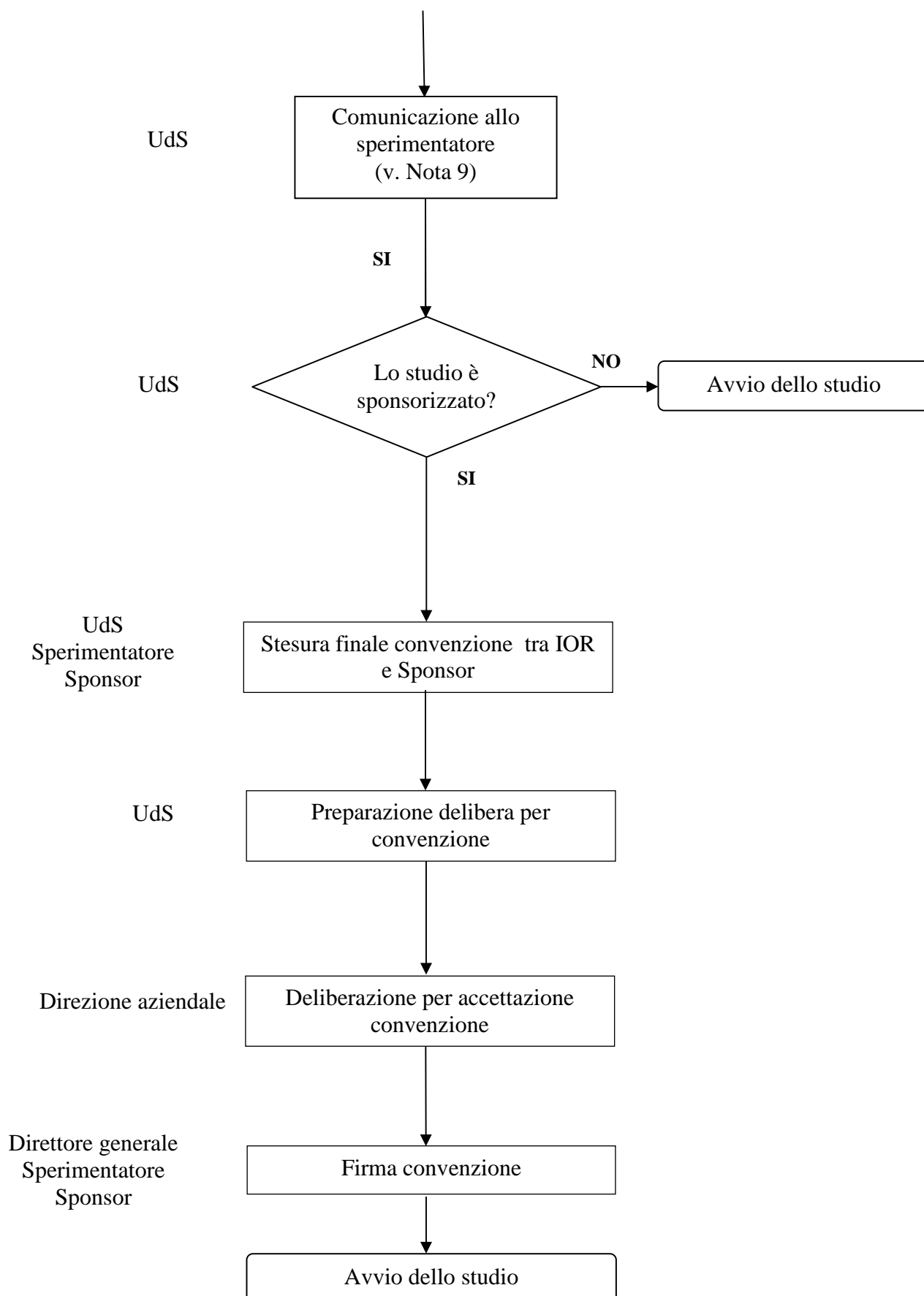
Di seguito si descrive, attraverso flow-chart, il percorso da seguire per la presentazione dei progetti al CE, nonché le responsabilità e la documentazione necessaria.



COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 8 / 20
		N Rev. 01	



COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 9 / 20
		N Rev. 01	



COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 10 / 20
		N Rev. 01	

Descrizione delle attività: note di spiegazione dettagliata al diagramma di flusso

Preparazione e invio della Domanda e degli Allegati

(Nota 1)

1. Il ricercatore, dopo aver consultato sul sito http://www.ior.it/Sito/frmRicerca_ComitatoEtico il calendario delle sedute del CE, almeno 21 giorni prima della seduta dovrà presentare in duplice copia cartacea ed in formato elettronico la documentazione richiesta che deve consistere, pena la non considerazione da parte dei CE, in:

- parere positivo del Direttore Scientifico.
- la domanda ed i relativi allegati (vedi “capitolo 9. ALLEGATI” della presente procedura);
- una sinossi in lingua italiana del protocollo di ricerca, corredata anche da una rappresentazione schematica (*'flowchart'*) del protocollo stesso;
- il protocollo originale della ricerca proposta (chiaramente identificato e datato), insieme con i documenti di supporto, gli allegati e gli eventuali emendamenti;
- un *curriculum vitae* recente del/i ricercatore/i, firmato e datato;
- le schede di raccolta dati (*Case Report Form* o CRF) ed altre schede-diario e materiale interattivo;

e se applicabile:

- **per le sperimentazioni cliniche dei medicinali deve essere preventivamente compilato** nel sito internet dell'OsSC - <https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it> - stampato, firmato e allegato alla domanda il **“Modulo di domanda (CTA, Form)”**². Lo sperimentatore, per gli studi spontanei, può rivolgersi all'UdS per la compilazione del CTA form, previo appuntamento.
- le schede-diario e altro materiale interattivo per i soggetti arruolati (per es. questionari sulla qualità di vita), nella lingua madre degli stessi e nella versione definitiva;
- un dossier per lo sperimentatore, che riporti un adeguato riassunto di tutti i dati farmacologici e tossicologici disponibili sul farmaco, insieme con il riassunto delle esperienze cliniche con il farmaco fino a quel momento (per es. una recente *Investigator's Brochure*, una scheda tecnica delle caratteristiche del prodotto, se già in commercio);
- i precedenti significativi pareri di altri CE relativamente allo studio proposto (sia quelli negativi sia quelli positivi), in particolare il parere del CE del Centro coordinatore nel caso di uno studio multicentrico.

Inoltre, **nel caso di studi sponsorizzati**, dovranno essere presentati i seguenti documenti:

- la polizza/il certificato di assicurazione per responsabilità civile;
- la proposta di convenzione fatta dallo sponsor in relazione alla richiesta di sperimentazione, incluso il prospetto economico relativo alle spese aggiuntive per l'istituzione che dovranno essere a carico dello sponsor, sulla base del tariffari IOR (Allegato n.7);
- la ricevuta di pagamento € 2.000,00/2.600,00/1.000,00 per la sottomissione del protocollo rispettivamente per parere per centro satellite/parere unico per centro coordinatore/emendamento sostanziale;
- l'indicazione dell'eventuale somma da corrispondere a volontari sani;
- una dichiarazione che certifichi che lo sperimentatore e i suoi familiari non abbiano interesse in rapporto all'esito dello studio.

² Decreto Ministeriale 21/12/2007 “Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica per la richiesta di parere al comitato etico” – Appendice 5

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 11 / 20
		N Rev. 01	

Lo sperimentatore può chiedere il supporto dell'USup per la compilazione della domanda e degli allegati.

Ricezione documentazione

(Nota 2)

La domanda deve essere presentata all'UdS almeno TRE settimane prima della seduta del CE.
All'arrivo la domanda viene inserita nel Protocollo Generale dell'IOR.

Verifica completezza della Documentazione e Registrazione della Domanda

(Nota 3)

L'UdS verifica la completezza della documentazione. Se mancano dei documenti viene richiesta l'integrazione che deve giungere almeno 15 giorni prima della seduta, pena lo slittamento dell'analisi, presentazione e discussione alla seduta successiva.

La domanda viene registrata dall'UdS nel Registro delle Sperimentazioni quando completa di tutti i documenti.

Analisi della Documentazione e Predisposizione Odg CE

(Nota 4)

Il Presidente del CE, affiancato dal responsabile dell'UdS, analizza le proposte pervenute e predispone l'Odg.

Ogni componente riceve prima della riunione l'Odg tutta la documentazione che il Presidente ritiene necessaria per una pre-analisi in vista della seduta.

Lo sperimentatore stesso è invitato a relazionare brevemente sullo studio, ma non può partecipare al momento della formulazione del parere.

Il Presidente, se lo ritiene opportuno, nomina un contro-relatore (o un sottocomitato) al quale verrà inviata tutta la documentazione pervenuta ed avrà il compito di contro-relazionare in primis sulla proposta di studio alla presenza dello sperimentatore e di tutti gli altri componenti nella riunione plenaria.

Per questioni particolari che esulano dalle competenze dei componenti del CE, il Presidente può convocare esperti esterni, qualificati nelle questioni in oggetto e senza diritto di voto, ai quali verrà inviata tutta la documentazione presentata dal richiedente. Su richiesta del Presidente, il relatore potrà produrre una memoria scritta del suo lavoro che rimarrà agli atti.

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 12 / 20
		N Rev. 01	

Seduta del CE

Inizio della Seduta

(Nota 5)³

All'inizio della riunione sarà verificato il numero legale dei presenti prima di aprire i lavori della seduta.

Inoltre sarà verificato che nessuno dei membri del CE sia coinvolto nelle questioni in esame.

Lo sperimentatore o un suo delegato espone brevemente lo studio. La sua presenza è obbligatoria.

Discussione sulla Relazione e sulla Documentazione

(Nota 6)

Il CE esamina le richieste di parere ed esprime, tramite voto palese, il parere motivato, secondo i criteri di seguito riportati:

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-points 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 i 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 *versus* 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 Il CE si riunisce di norma ogni mese, fissando un calendario all'inizio di ogni anno pubblicato alla pagina del CE sul sito web dell'IOR (http://www.ior.it/Sito/fmRicerca_ComitatoEtico), e comunque, sulla base delle reali esigenze ogni qualvolta sia necessario al fine di rispettare i tempi previsti dalla vigente normativa.

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 13 / 20
		N Rev. 01	

3. La Generalizzabilità 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 il SSN

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 i 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 CE.

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 e 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.

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 14 / 20
		N Rev. 01	

E' richiesto allo Sponsor di assumere l'impegno formale a pubblicare i risultati degli studi, indipendentemente dal fatto che siano soddisfacenti o meno.

6. Il Consenso Informato⁴

Il CE prenderà in considerazione l'adeguatezza delle modalità di somministrazione delle informazioni al soggetto quale elemento necessario ai fini dell'adozione di un parere favorevole. Al potenziale partecipante, prima della sua inclusione in uno studio, dovrebbero essere fornite le migliori informazioni al momento disponibili, in un linguaggio comprensibile e dovrebbero essere fornite ampie opportunità e incoraggiamento a formulare domande, escludendo ogni possibilità di inganno ingiustificato, influenze indebite e intimidazioni.

Un requisito necessario che la scheda informativa e 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 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 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 CE per le sperimentazioni e 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 o il suo rappresentante legalmente riconosciuto sta autorizzando tale accesso;

⁴ Aggiornato ai sensi della deliberazione n. 52 24 luglio 2008 del Garante per la Privacy

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 15 / 20
		N Rev. 01	

- ✓ l'adozione del documento predisposto dal CE sulla garanzia di riservatezza dei dati raccolti: la documentazione che identifica il soggetto sarà mantenuta riservata e, nella misura permessa dalla legge e/o dai 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 identificarsi 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 CE 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 con il 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 del consenso informato scritto e delle informazioni scritte deve ricevere l'approvazione/parere favorevole del CE per le sperimentazioni cliniche prima di essere usati. Il soggetto o 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):

- ✓ 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

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 16 / 20
		N Rev. 01	

- qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria;
- ✓ 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;
- ✓ 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);
- ✓ 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;
- ✓ siano state seguite e linee guida scientifiche pertinenti, adottate dall' Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA);
- ✓ le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e ogni altro rischio prevedibile, in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo del minore; la soglia del rischio ed il grado di malessere devono essere definiti specificamente e continuamente monitorati;
- ✓ il protocollo sia stato approvato da un CE con competenza anche pediatrica o che si sia preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico;
- ✓ 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

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:

- ✓ 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;
- ✓ la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione ed i relativi rischi e benefici;
- ✓ 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;
- ✓ non vengano dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione delle indennità che potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad esso assegnati;
- ✓ 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;
- ✓ 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;
- ✓ il protocollo sia stato approvato da un CE 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;
- ✓ gli interessi dei pazienti prevalgano sempre su quelli della scienza e della società;

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 17 / 20
		N Rev. 01	

- ✓ 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.

9. Aspetti Economici

È compito del CE valutare l'eticità costi/benefici e/o, nel caso di sperimentazioni sponsorizzate, la congruità del contributo proposto dallo sponsor. A tal fine l'UdS, preventivamente, raccoglie il parere del Controllo di Gestione dell'Ente.

Periodicamente l'Amministrazione dell'IOR, autonomamente o su richiesta del CE, provvederà all'adeguamento degli importi richiesti allo sponsor per l'esame e la revisione dei protocolli e del tariffario (vedi "art. 9. ALLEGATI" della presente procedura).

Per quanto concerne la valutazione delle sperimentazioni sponsorizzate, il CE verifica che siano coperte da parte del promotore della sperimentazione tutte le spese aggiuntive per le sperimentazioni, le attrezzature ed altro materiale inventariabile necessari per la ricerca e non in possesso della struttura, tutto il materiale di consumo e i medicinali da impiegare nella sperimentazione, compreso il medicinale di confronto o l'eventuale placebo **nonché il costo del personale impegnato nella sperimentazione. In particolare devono essere coperti i costi delle indagini diagnostiche (p.es. di radiologia, patologia clinica, anatomia patologica...) tenuto conto anche che l'eventuale utilizzo di risorse destinabili all'assistenza può comportare un ricavo cessante dipendente da prestazioni non erogate.** Per tale attività potrà avvalersi della consulenza dell'USup.

Votazione

(Nota 7)

Il parere del CE può essere deciso solamente quando è garantito tempo sufficiente per l'esame e la discussione e dopo che si siano allontanati dalla riunione tutti coloro che non siano indipendenti dallo sperimentatore e/o dallo sponsor dello studio.

Il CE si assicurerà che tutti i documenti siano stati esaminati e che gli elementi sopra menzionati siano stati tutti considerati prima di esprimere il parere.

Il parere è validamente espresso per approvazione mediante votazione, a maggioranza semplice dei presenti. In caso di parità prevale il voto del Presidente.

I pareri sono pubblicamente disponibili.

Pareri di minoranza

Se uno o più componenti del CE esprimono parere contrario alla maggioranza, le motivazioni di tale parere - chiaramente definite - saranno, su loro richiesta, verbalizzate ed eventualmente riportate anche nel parere finale come parere di minoranza.

Procedure di rapida revisione ed approvazione

Per piccole modifiche di studi in corso che abbiano già ottenuto il parere favorevole del CE, come pure in caso di modifiche minori richieste dal CE, il Presidente o un gruppo ristretto dei componenti che includa il Presidente stesso, potrà esprimere parere per conto del CE stesso, affinché venga effettuata una rapida revisione ed eventuale approvazione.

Del risultato di tale procedura dovrà comunque essere messo al corrente il CE in toto nella prima riunione utile.

Verbalizzazione della Seduta

(Nota 8)

Le riunioni saranno verbalizzate a cura della segreteria ed il verbale, inviato per fax e/o posta elettronica ai componenti del CE entro 10 giorni lavorativi dalla riunione, verrà approvato **entro 3 giorni** dalla data di spedizione, salvo eventuali osservazioni e/o integrazioni richieste. Tale verbale conterrà le seguenti

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 18 / 20
		N Rev. 01	

indicazioni:

- orario, data e luogo della riunione,
- chi ha assunto la presidenza della seduta,
- membri presenti - incluse le eventuali terze parti, secondo quanto di seguito indicato – e quelli assenti,
- punti di discussione all'ordine dei giorno,
- membri che si allontanano dalla seduta quando viene discusso il protocollo nel quale possono avere conflitti di interesse
- parere emesso per i singoli punti, con l'indicazione di come la decisione è stata presa (es. all'unanimità, a maggioranza)
- orario di chiusura della seduta,
- data e firma del presidente e del segretario verbalizzante.

Comunicazione parere

(Nota 9)

L'UdS invio il parere a prescindere dall'esito ai seguenti interlocutori:

- Sperimentatore
- Sponsor se presente

Nel caso di sperimentazioni su medicinali

- MdS solo nel caso lo IOR è Centro Coordinatore
- OSC attraverso l'inserimento dei dati nello specifico registro nazionale

Il parere favorevole del CE in caso di studi non sponsorizzati è autorizzativo all'avvio dello studio.

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 19 / 20
		N Rev. 01	

7. PARAMETRI DI CONTROLLO (INDICATORI APPLICABILI)

Gli indicatori servono come strumento di monitoraggio/controllo che la procedura sia applicata secondo gli standard definiti. Gli indicatori selezionati sono quelli che, in seguito ad un'analisi delle maggiori criticità organizzative del processo, si ritiene possano essere strumento per la "tenuta sotto controllo" del processo e per l'implementazione di eventuali azioni correttive/preventive a seguito di eventuali non conformità riscontrate.

INDICATORE	STANDARD
Numero delle richieste di parere complete di tutti i campi previsti dalla scheda (necessari alla valutazione)/ Numero totale delle richieste di parere presentate	in tendenza =100%: tutte le informazioni della scheda devono essere compilate, al fine di consentire al Comitato Etico la corretta valutazione del progetto
Numero studi presentati oltre il termine e valutati ugualmente in seduta / Numero totale studi presentati	Minore del 5%, tendente a 0
Numero degli studi approvati entro il termine previsto / Numero totale degli studi presentati	>95% (tale indicatore va letto in relazione ai precedenti)
Comunicazione del parere entro i termini previsti dalla normativa	= 100%

Tali indicatori saranno monitorati da UdS e comunicati alla Direzione Scientifica e alla Direzione Sanitaria trimestralmente (30 marzo, 30 giugno, 30 settembre, 30 dicembre).

8. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

I documenti di riferimento sono elencati nel sito web dell'OSC. Il link al suddetto sito web è disponibile alla pagina del CE sul sito web dell'IOR

(http://www.ior.it/Sito/frmRicerca_ComitatoEtico.aspx?IDItem=54&IDCont=50)

COMITATO ETICO	Procedura per la presentazione e l'approvazione degli studi da parte del Comitato Etico	PG-01/DG	Pag 20 / 20
		N Rev. 01	

9. ALLEGATI

I seguenti allegati sono disponibili sul sito IOR nella pagina del Comitato Etico al seguente indirizzo:

http://www.ior.it/Sito/fmRicerca_ComitatoEtico.aspx?IDItem=54&IDCont=50

Allegato n.	Titolo dell'allegato	Codice
1	Domanda per l'Autorizzazione alla Sperimentazione	MOD 01 PG-01/DG – REV 01
2	Allegato n. 1 - Scheda riassuntiva del protocollo	MOD 02 PG-01/DG – REV 00
3	Allegato 2- proposta economica	MOD 03 PG-01/DG – REV 01
4	Allegato 2a - elenco esami-visite-impatto aggiuntivo	MOD 04 PG-01/DG – REV 01
5	Allegato 3 - Comunicazioni che devono essere riportate nel Modulo di Informazione per il Medico di famiglia	MOD 05 PG-01/DG – REV 01
6	Allegato 4 - Scheda informativa e consenso informato	MOD 06 PG-01/DG DG – REV 01
7	Tariffario rimborso esami-visite-impatto per sperimentazioni sponsorizzate (disponibile su richiesta a UdS e sul sito IOR nella pagina del Comitato Etico)	MOD 07 PG-01/DG