

Comitato Etico (CE) ASL n. 5 "Spezzino"

PROCEDURE OPERATIVE STANDARD per la valutazione delle sperimentazioni cliniche

Per Procedure Operative Standard (SOP) si intendono le modalità adottate dal CE, per lo svolgimento delle attività di competenza relative alle sperimentazioni cliniche.

Tali procedure per la tutela dei soggetti in sperimentazione ed a garanzia della trasparenza delle decisioni sono pubblicate sul sito aziendale (http://www.asl5.liguria.it/comitato_etico).

Art. 1 - Convocazione delle riunioni

- 1.1 L'Ufficio di Segreteria predispone, su indicazione del presidente, l'ordine del giorno delle riunioni, in base al materiale pervenuto. Invia, non appena disponibile, tale materiale ai membri del CE. Convoca i componenti del CE di norma almeno quindici giorni prima della seduta, anche a mezzo posta elettronica.
- 1.2 Alla seduta del CE possono essere convocati, qualora se ne ravvisi la necessità, i responsabili delle sperimentazioni o degli esperti qualificati per illustrare o chiarire i protocolli presentati.
- 1.3 Nel caso di domande di sperimentazioni riguardanti i Servizi Territoriali saranno invitati a partecipare i rispettivi Direttori Sanitari e il Direttore di S.C. Farmaceutica Territoriale.

Art. 2 - Richiesta di parere

- 2.1 La richiesta di autorizzazione a condurre la sperimentazione da parte del promotore la ricerca va indirizzata Direttore Generale e inviata alla Segreteria del CE tramite la compilazione della documentazione prevista :
 - per le sperimentazioni cliniche con farmaci;
 - per le sperimentazioni cliniche riguardanti Dispositivi Medici, Procedure Chirurgiche o Diagnostiche;
 - per uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (D.M. 8 maggio 2003);

- per le sperimentazioni non interventistiche, gli studi osservazionali ed epidemiologici secondo quanto riportato sul sito del CE http://www.asl5.liguria.it/comitato_etico.
- 2.2 Il promotore dovrà presentare una copia della documentazione prevista in formato elettronico e un numero di copie sufficiente per i Componenti del CE in formato cartaceo. Le copie cartacee ed elettroniche dovranno essere esattamente corrispondenti.
- 2.3 La segreteria del CE registrerà tutta la documentazione pervenuta, attribuendo una data e un numero di protocollo e controllando la completezza della richiesta.
- Qualora la documentazione risulti mancante di qualche modulo o di informazioni necessarie, il richiedente verrà informato sulla necessità di fornire gli opportuni chiarimenti. Fino a che tali informazioni non verranno consegnate alla Segreteria, la pratica rimarrà sospesa in attesa di valutazione. Le pratiche che dopo 4 mesi dalla richiesta di modifiche e/o integrazioni della documentazione non siano modificate e integrate in modo idoneo, saranno considerate non più valutabili ed occorrerà ripetere la richiesta di parere ex novo.
- 2.4 L'iter procedurale delle domande di sperimentazione viene attivato quando siano pervenute la domanda del promotore (lettera di intenti) e dello sperimentatore (compilazione dell'apposita scheda tecnico-economica recante in calce il parere preliminare di fattibilità rilasciato dalla competente Direzione ospedaliera/territoriale e dalla Direzione sanitaria aziendale), unitamente a tutti i documenti previsti in base alla tipologia dello studio.
- Gli studi saranno inseribili nell'ordine del giorno solo dopo la verifica della completezza della documentazione presentata dal promotore e dallo sperimentatore (D. Lvo 211/2003, art 2).
- 2.5 Le pratiche saranno inserire all'ordine del giorno della riunione del CE, ove non sia già completato, se perverranno alla segreteria del CE o se saranno completate entro 20 giorni dalla data prevista per la riunione stessa.

Art. 3 - Monitoraggio

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

3.2 Per ottemperare agli obblighi di monitoraggio il CE richiede, prende visione e valuta la seguente documentazione, che deve essere inviata a cura dello sperimentatore e/o dal promotore/referente :

- ✓ la comunicazione dell'effettivo inizio dello studio;
- ✓ le relazioni periodiche (ogni 6 mesi per studi di durata annuale e una volta all'anno per studi di durata superiore all'anno) sullo stato di avanzamento della ricerca;
- ✓ tutti gli eventi avversi gravi e inattesi relativi al farmaco in studio, in ottemperanza al D.Lgs. 211/2003.

Si chiede, inoltre, allo sperimentatore di segnalare immediatamente al CE tutti gli eventi avversi gravi e non gravi, attesi ed inattesi, verificatisi presso il proprio centro con il prodotto in sperimentazione, nell'ambito della sperimentazione approvata dal CE.;

- ✓ segnalazioni di eventuali criticità e problematiche presentatesi nel corso della sperimentazione e tali da interferire con la corretta conduzione della stessa;
- ✓ l'eventuale rinuncia o interruzione dello Studio con le relative motivazioni;
- ✓ la comunicazione della conclusione dello Studio e una relazione finale dettagliata sull'esito dello stesso.

3.3 Il CE si riserva ogni ulteriore attività di verifica che ritenga necessaria.

Art. 4 - Funzioni della Segreteria Tecnico-Scientifica del CE

4.1 La Segreteria del CE Interaziendale è composta :

- ✓ per le competenze scientifiche dalla Dott.ssa Mirca Moruzzo
- ✓ per le competenze amministrative dal Sig. Bruno Danese e dalla Sig.ra Paola Conti
- ✓ è previsto personale di supporto per le attività previste dalla normativa vigente (personale amministrativo, borsista con progetto ad hoc).

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

- ricevere le domande di parere e verificare che la documentazione allegata sia completa;
- registrare la data di arrivo e attribuire un numero di protocollo alle domande;
- inserire le domande considerate ammissibili nell'ordine del giorno della seduta del CE secondo l'ordine cronologico di presentazione della documentazione o del suo completamento;

- predisporre la convocazione della seduta del CE e curarne l'ordine del giorno su indicazione del Presidente;
- inviare ai Componenti la documentazione completa relativa ai protocolli, agli emendamenti e agli altri argomenti all'ordine del giorno (eventi avversi, comunicazioni, etc.);
- tenere rapporti informativi tra il CE, gli sperimentatori e i promotori;
- tenere l'archivio dei verbali delle sedute, nonché di ogni altro documento disponibile;
- conservare in archivio tutta la documentazione pervenuta a supporto di ogni singola sperimentazione secondo le indicazioni di cui al successivo art. 7.2;
- istituire e aggiornare il registro delle sperimentazioni in formato cartaceo e, possibilmente, in formato elettronico;
- inserire i dati richiesti nell'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche (OsSC);
- inviare informazione al Ministero della Salute dell'avvenuta autorizzazione alla sperimentazione, secondo quanto previsto dalla normativa vigente;
- predisporre l'elenco delle sperimentazioni da sottoporre a revisione annuale;
- rendicontare le proprie spese di gestione al CE e all'ente istitutivo del CE;
- redigere una relazione annuale sull'attività svolta dal CE e dall'Ufficio di Segreteria;
- redigere il verbale della seduta ;
- redigere una scheda sintetica degli studi clinici con farmaci/dispositivi sperimentali proposti all'esame del CE.

4.3 I pareri del CE vengono inviati, nei tempi previsti dalla normativa vigente, ai proponenti locali delle sperimentazioni, al promotore, all'autorità competente e alla Direzione dell'A.S.L.

Art.5 - Archiviazione

5.1 Tutta la documentazione presentata al CE, nonché tutta la corrispondenza relativa alla propria attività, sarà protocollata ed archiviata dalla Segreteria. In particolare, tale archiviazione includerà:

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

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

5.3 Il Regolamento e le procedure operative sono pubblicamente disponibili e accessibili alle parti interessate sul sito http://www.asl5.liguria.it/comitato_etico.

Tutta la documentazione è a disposizione delle Autorità Regolatorie.

Art. 6 - Aspetti economici

Per gli aspetti economici a carico dei promotori della sperimentazione ai fini dell'assolvimento dei compiti demandati al CE si applica l'art. 6 del D.M. 12.5.2006: le tariffe sono determinate con deliberazione della Direzione Generale dell'ASL, secondo gli indirizzi regionali

Per le sperimentazioni promosse da strutture o enti o istituzioni pubbliche, o fondazioni, enti morali di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica senza fini di lucro, o persone dipendenti da queste strutture e che svolgano il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, non è previsto il pagamento delle spese per l'istruttoria, come previsto dalla normativa vigente.

Il CE valuterà l'eventuale dispensa dal versamento della tariffa, in parte o in toto, per studi promossi dai ricercatori operanti nel Servizio Sanitario Nazionale per ricerche sponsorizzate da Società scientifiche e/o Istituti e Associazioni che non hanno fini di lucro.

Art. 7 - Compiti della Farmacia Ospedaliera /Territoriale

La farmacia Ospedaliera/Territoriale della struttura dove si svolge la sperimentazione è rappresentata nel CE dal Direttore della Struttura (componente ex officio).

La farmacia Ospedaliera/Territoriale ha i seguenti compiti:

- riceve direttamente dal promotore i farmaci occorrenti alla sperimentazione e provvede alla loro registrazione, conservazione e consegna allo Sperimentatore, secondo quanto previsto dalle norme vigenti di Buona Pratica Clinica;
- trattiene in riservata custodia, per ogni eventuale controllo, se previsto dal protocollo, una confezione per ogni lotto della campionatura inviata per la sperimentazione e conserva tali confezioni per sette anni dalla fine della sperimentazione;
- gestisce tali campioni in perfetto accordo con il responsabile della ricerca;
- riceve informazioni dettagliate dal promotore sulle caratteristiche farmacologiche, di conservazione e di validità dei farmaci sperimentali;
- per i farmaci non registrati riceve dal promotore i certificati contenenti i dati analitici riferiti ad ogni lotto di cui è composta la campionatura che viene inviata per la sperimentazione.

Alla farmacia ospedaliera/territoriale, nel caso di sperimentazioni cliniche con farmaci o dispositivi promosse da Sponsor industriali e dotate di fondo economico per la ricerca, sarà riservata una quota pari a 500,00 euro per la gestione dei campioni della sperimentazione stessa.

Art.10 Riferimenti normativi ed aggiornamento periodico

10.1 Per quanto non espressamente previsto da queste procedure operative, si rimanda alle norme di legge.

I principali riferimenti normativi sono disponibili sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/>) e sul sito dell'Azienda ASL 5"Spezzino" (http://www.asl5.liguria.it /comitato_etico).

10.2 Il Presidente, coadiuvato dal Vice-Presidente e da altri membri a ciò designati, predispone periodicamente una revisione delle procedure operative sopraesposte, affinché siano sempre conformi alle disposizioni di legge.

10.3 Le presenti procedure operative possono essere modificate con la maggioranza dei due terzi dei componenti del CE.

Approvate dal CE il 17.01.2008

GLOSSARIO

<p>Sperimentazione clinica</p>	<p>Qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più farmaci sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia, nonché altri elementi di carattere scientifico. 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.</p>
<p>Sperimentazione clinica Multicentrica</p>	<p>La sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione europea e/o Paesi terzi.</p>
<p>Sperimentazione non interventistica (studio osservazionale)</p>	<p>Uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.</p>
<p>Sperimentazioni a fini industriali o a fini commerciali</p>	<p>Sono promosse da industrie o società farmaceutiche o da strutture private a fini di lucro, fatta eccezione per gli IRCCS privati, i cui risultati possono essere utilizzati nello sviluppo</p>

	industriale del farmaco o a fini regolatori o a fini commerciali.
Studi no-profit e spontanei	Uno studio nel quale il promotore è una struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro, finalizzato al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non a fini industriali.
Medicinale sperimentale	<p>1) Una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione, ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo;</p> <p>2) i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio in Italia o sono autorizzati, ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione.</p>
IMP	Investigational Medicinal Product Farmaco in studio e farmaco di confronto, compreso il placebo.
PeIMP	Prodotto medicinale equivalente al medicinale sperimentale dal punto di vista regolatorio: non sono oggetto della sperimentazione, ma è previsto dal Protocollo come trattamento necessario per la corretta realizzazione della Sperimentazione.
RetNIMP	Prodotti Medicinali Non Sperimentali da somministrare a prescindere dalla sperimentazione.
Promotori della Sperimentazione	Una persona, società, istituzione, oppure un organismo che si assume

	la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.
Sperimentatore	Un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito "sperimentatore principale".
Dossier per lo Sperimentatore	La raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione, che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo. Tale dossier è aggiornato almeno una volta all'anno. Se il medicinale è dotato di AIC (Autorizzazione al Commercio dello stato Italiano), il riassunto delle caratteristiche del prodotto può sostituire il dossier per lo sperimentatore, fatta salva la necessità di integrare tale riassunto con le informazioni riguardanti ogni eventuale ulteriore uso diverso da quello previsto nel provvedimento di AIC.
Protocollo	Il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione; il termine "protocollo" comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso.
Durata della sperimentazione	Periodo di tempo, previsto dal Promotore, che va dalla data della visita di monitoraggio di inizio studio (nel primo centro clinico partecipante) alla data della visita di monitoraggio di fine studio (nell'ultimo centro partecipante).
Soggetto	La persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione, sia come controllo.
Consenso Informato	La decisione di un soggetto candidato

	<p>ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da una autorità, persona o organismo, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone nel rispetto della normativa vigente.</p>
<p>Comitato Etico</p>	<p>Un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato.</p>
<p>Autorità Componente</p>	<p>Il direttore generale o il responsabile legale delle strutture sanitarie pubbliche o delle strutture equiparate a quelle pubbliche, dove si svolge la sperimentazione, che rilascia l'autorizzazione a condurre la sperimentazione.</p> <p>L'Agenzia Italiana del farmaco è autorità competente (DLgs. n.211 del 2003) per il rilascio delle autorizzazioni per quanto concerne le sperimentazioni relative a prodotti per terapia cellulare somatica, terapia genica e farmaci contenenti organismi geneticamente modificati.</p>

	L'Istituto Superiore di Sanità è autorità competente per le sperimentazioni cliniche in cui vengono utilizzati farmaci di nuova istituzione in base al DPR 21 settembre 2001, n.439.
Ispezione	Svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudichino pertinenti. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazioni di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità.
Evento avverso	Qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento.
Reazione avversa	Qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata
Evento avverso serio o reazione avversa seria	Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.
Reazione avversa Inattesa	Una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda

	delle caratteristiche del prodotto).
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction: sospetta reazione avversa grave ed inattesa. Nel caso di medicinali sperimentali è una reazione avversa di natura e/o gravità non prevedibili in base alle informazioni del prodotto.
Centro clinico coordinatore	Centro di sperimentazione individuato dal Promotore dove opera lo sperimentatore coordinatore italiano della sperimentazione.
Centro Collaboratore o satellite	Centro ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica.
Struttura	Sinonimo di centro clinico.
EMA	European Medicines Agency: Agenzia Europea per la valutazione dei medicinali.
EudraCT	European Union drug Regulatory Authorities clinical Trials database. Database istituito dal 1° maggio 2004 presso l'EMA, in accordo alla Direttiva 2001/20/CE che raccoglie tutti i dati sulle sperimentazioni cliniche interventistiche con medicinali che si svolgono almeno in un centro dell'Unione europea. Il codice EudraCT è il codice che identifica in maniera univoca ogni sperimentazione.

Procedure Operative Standard approvate dal CE in data 17.01.2008