

REGOLAMENTO DEL COMITATO ETICO MILANO AREA 3 (CE Mi.A.3)

La presenza di un Comitato Etico a cui afferiscono diverse Strutture Sanitarie prevede l'espletamento di due funzioni distinte, per quanto integrate: la prima, ormai consolidata nella prassi e nella metodologia, riguarda la valutazione e l'approvazione dei protocolli di sperimentazione clinica e della ricerca biomedica e la seconda concerne sia l'attività di formazione e sensibilizzazione nell'ambito della bioetica che la consulenza etica in ambito clinico.

Il Comitato Etico Milano Area 3 (CE Mi.A.3), data la rilevanza, la complessità e la problematicità delle situazioni che deve affrontare per assolvere il suo delicato compito, ritiene opportuno effettuare alcune puntualizzazioni:

- (i) La questione etica non è unicamente riconducibile all'ambito deontologico e a quello giuridico.
- (ii) La continua evoluzione delle condizioni pratiche e dei presupposti teorici dell'esercizio della medicina richiede una sempre maggiore attenzione ai valori etici e alle problematiche conseguenti.
- (iii) La questione etica emerge nella relazione tra gli operatori sanitari e la persona assistita, e riguarda la particolarità degli atti di natura sanitaria.
- (iv) I temi della salute, della malattia, della sofferenza, del dolore, della vita e della morte non possono essere affrontati esclusivamente in termini di costi e di benefici.
- (v) La centralità del tema della relazione tra gli operatori sanitari e la persona assistita investe direttamente la coscienza e la responsabilità etica del singolo operatore sanitario oltre che la sua responsabilità giuridico-deontologica.

Il CE Mi.A.3 è disponibile a considerare e a valutare l'aspetto etico in merito a questioni biomediche che gli siano proposte.

Il CE Mi.A.3 è consapevole del fatto che potrà esercitare una funzione di consulenza e di indirizzo soltanto se, prima di tutto, contribuirà alla sua stessa formazione (avvalendosi dell'aiuto di esperti, promuovendo incontri e seminari di studi, approfondendo la letteratura *ad hoc*). Inoltre, si impegnerà a rendere disponibili tutti gli strumenti conoscitivi che permettano di vagliare le motivazioni che sono alla base dei suggerimenti/considerazioni che riterrà di poter formulare in merito alle questioni affrontate.

A questo proposito, il Comitato Etico Milano Area 3 avrà cura di divulgare i propri pareri e le argomentazioni che li sostengono.

Il CE Mi.A.3 è peraltro pienamente consapevole che non può e non deve sostituirsi alla coscienza etica del singolo operatore, ma deve, invece, porre in atto tutte quelle strategie che permettano una migliore comprensione e soluzione degli interrogativi etici che si presentano.

Il CE Mi.A.3 individua le seguenti procedure per l'analisi dei problemi etici:

- a) Ricognizione fattuale del problema esaminato (sia esso una nuova tecnica da introdurre ovvero una tecnica già avviata ma che solleva problemi etici, sia esso una prassi o una situazione eticamente problematica), se necessario con l'aiuto di uno o più esperti del settore, anche interni alle Aziende Socio Sanitarie Territoriali (ASST) afferenti.

In entrambi i casi occorre mettere in chiaro le caratteristiche della tecnica da introdurre (o già introdotta) o della situazione in esame, lo standard attuale nell'ambito patologico considerato,

| | |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|
| Responsabile del procedimento: Prof. Bruno Mario Cesana | Rev. n° 4 del 18 luglio 2019 |
| Pratica trattata da: Dr.ssa Gloria Anna Ada Saracino | Pagina 1 di 25 |
| Deliberazione n. 809 del...09/08/2019 | |

- le diverse opzioni diagnostiche e terapeutiche, i benefici e i rischi in questione e gli sviluppi futuri prevedibili;
- b) Ricognizione della normativa giuridica nazionale ed internazionale relativa al tema considerato (se rilevante);
 - c) Eucleazione dei problemi etici in atto;
 - d) Esposizione degli argomenti etici a favore e contro le possibili opzioni;
 - e) Analisi delle ricadute di eventuali decisioni sia positive sia negative in ordine al problema esaminato;
 - f) Elaborazione di un documento conclusivo, aperto alla pubblica consultazione, in cui il CE Mi.A.3 prende posizione sul tema in oggetto. Il documento è sottoposto a votazione e corredato, se non approvato in modo unanime, da opinioni in dissenso o da documenti alternativi sottoscritti da componenti del CE Mi.A.3 proponenti di soluzioni minoritarie che ne abbiano richiesto esplicita pubblicazione.

Il CE Mi.A.3 sottolinea che la sperimentazione clinica sui pazienti e sui volontari sani deve essere effettuata nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dalla "Dichiarazione di Helsinki" (World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013; JAMA, November 27, 2013 Volume 310, Number 20, 2191-2194, a cui si rimanda), e osservando scrupolosamente i contenuti delle Linee Guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica (GCP) recepite dal Ministero della Sanità con D.M. 15/7/1997 e successivi aggiornamenti.

Condizione indispensabile per la sperimentazione è la salvaguardia della dignità e della libertà del paziente, il quale deve essere adeguatamente informato ed essere consapevole sugli scopi, i metodi, gli oneri rispetto alla usuale pratica clinica, i benefici previsti e i potenziali rischi. Il paziente deve essere, inoltre, sempre informato che è libero di astenersi dalla partecipazione allo studio (la partecipazione allo studio è una sua decisione volontaria), che può ritirare il proprio consenso in qualsiasi momento senza timori di alcuna ritorsione e che ogni precauzione sarà attivata per rispettare la sua riservatezza.

Questo documento, che l'attuale Comitato Etico Milano Area 3 ha approvato all'unanimità, vuole essere una prima traccia di lavoro, con la quale intende presentarsi a tutte le Strutture Sanitarie afferenti.

1 - *Cfr. Comitato Nazionale per la Bioetica, Orientamenti per i Comitati Etici in Italia (13 luglio 2001)*

2 - *"I CE non devono essere percepiti come una sorta di "coscienza pubblica" alla quale delegare la soluzione dei problemi etici della pratica medica. Certo, la stessa esistenza dei CE attesta che i problemi del nascere, del vivere, del curarsi e del morire, sono problemi che il singolo non può essere lasciato solo ad affrontare. Ma lo scopo fondamentale di un CE non può in alcun caso essere quello di alleggerire la responsabilità dei soggetti interessati, né di dispensarli dalla riflessione, o dall'assunzione su di sé dei rischi delle scelte in campo morale". Idem*

Si precisa che nella stesura del presente regolamento sono stati riportati i riferimenti di legge ritenuti essenziali per l'attività di un Comitato Etico. Inoltre, si sottolinea che nella ricerca delle normative si è operato con la massima attenzione possibile senza la pretesa di esaustività.

Sommario del Regolamento

| | |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Regolamento del Comitato Etico Milano Area 3 | Rev. n° 4 del 18.07.2019 Pagina 2 di 25 |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|

1. Oggetto e scopo
2. Campo di applicazione
3. Responsabilità
4. Documenti di riferimento per il funzionamento del CE Mi.A.3
5. Indicatori
6. Articoli del Regolamento del Comitato Etico Milano AREA 3 (CE Mi.A.3)
 - Art. 1 - Costituzione
 - Art. 2 - Ispirazione
 - Art. 3 - Indipendenza
 - Art. 4 - Funzioni
 - Art. 5 - Composizione
 - Art. 6 - Nomina, decadenza e sostituzione dei Componenti
 - Art. 7 - Doveri dei Componenti
 - Art. 8 - Elezione del Presidente e del Vice Presidente
 - Art. 9 - Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale – sede ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda e Segreterie Tecnico-Scientifiche Locali presso le Strutture Afferenti al Comitato Etico Milano AREA 3
 - Art. 10 - Funzioni del Presidente
 - Art. 11 - Ufficio di Presidenza
 - Art. 12 - Frequenza e validità delle riunioni
 - Art. 13 - Aspetti economici
 - Art. 13.A - Aspetti economici relativi ai Componenti
 - Art. 13.B - Aspetti economici relativi all'attività
 - Art. 14 - Aspetti relativi alla valutazione delle sperimentazioni cliniche, degli studi osservazionali, degli emendamenti e alla considerazione di “problematiche prettamente etiche”
 - Art. 15 - Riunioni
 - Art. 16 - Valutazione della documentazione presentata
 - Art. 17 - Condizioni per la decisione
 - Art. 18 - Pareri di minoranza
 - Art. 19 - Formulazioni del parere
 - Art. 19.1 - Partecipazione a VHP (Voluntary Harmonization Procedure)
 - Art. 20 - Contenuti del parere
 - Art. 21 - Finanziamento per gli studi e aspetti economici per gli sperimentatori
 - Art. 22 - Termini per la comunicazione del parere
 - Art. 23 - Monitoraggio
 - Art. 24 - Consultazione durante la sperimentazione
 - Art. 25 - Interruzione dello studio
 - Art. 26 - Sanzioni
 - Art. 27 - Archiviazione della documentazione
 - Art. 28 - Accesso alla documentazione
 - Art. 29 - Revisione degli allegati
 - Art. 30 - Trasparenza
 - Art. 31 - Allegati
7. Definizioni e abbreviazioni
8. Validità
9. Rinvio

1. Oggetto e scopo

Il presente documento costituisce il regolamento del CE Mi.A.3 istituito dall'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda con delibera del Direttore Generale n. 876 del 15 dicembre 2016 e seguenti, avente sede operativa presso l' ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda. Al CE.Mi.A3 afferiscono le seguenti strutture:

1. ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
2. ASST Rhodense

3. ASST OVEST Milanese
4. ASST NORD Milano
5. Centro Clinico NEMO – Fondazione Serena
6. Fondazione Golgi Cenci

Scopo del presente regolamento è descrivere:

1. i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento del Comitato;
2. i compiti e le responsabilità dei singoli componenti;
3. le regole di funzionamento della Segreteria Tecnico-Scientifica del CE;
4. le modalità operative per consentire un migliore sinergia delle risorse umane e scientifiche, coinvolte nelle sperimentazioni cliniche.

2. Campo di applicazione

Il regolamento si applica:

1. nelle fasi di presentazione e di valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, dei dispositivi medici e degli studi osservazionali;
2. nell'attività consultiva e propositiva in tema di ricerca biomedica e di assistenza sanitaria.

3. Definizioni

1. Direttore Generale dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda: istituzione del Comitato Etico e nomina dei Componenti, previa consultazione dei Direttori Generali delle altre Strutture Afferenti.
2. Direttore Sanitario delle Strutture Afferenti: espressione del giudizio di fattibilità locale per le sperimentazioni cliniche e le ricerche scientifiche nella struttura di sua pertinenza.
3. Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale: applicazione del regolamento e aggiornamento dello stesso e degli allegati, previo parere del CE Mi.A.3.
4. Farmacia delle Strutture Afferenti: gestione del campione sperimentale (farmaco e/o dispositivo e/o altro prodotto in sperimentazione).
5. Promotore: utilizzazione delle indicazioni per l'inoltro dei documenti e la gestione delle sperimentazioni cliniche e delle ricerche.

Le responsabilità dei singoli attori sono dettagliate al punto 6. Articoli del Regolamento.

4. Principali fonti normative e documenti di riferimento

I documenti di riferimento sono elencati nell'Articolo 31 e sono riportati negli allegati indicati.

1. Normativa vigente che disciplina l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici (allegato I punto A).
2. Normativa vigente e Linee guida che disciplinano lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche e degli studi osservazionali (allegato I punto B), degli studi con dispositivi (allegato I punto C) e di tutte le altre tipologie di studi che non rientrano nelle categorie precedenti.
3. Normativa vigente sul consenso informato e la protezione dei dati personali (allegato I punto D)
4. Normativa vigente per la conservazione dei materiali biologici (biobanche) (allegato I punto E)
5. Indicazioni sugli oneri di funzionamento del Comitato Etico e della Segreteria Tecnico Scientifica (Centrale e delle Strutture Afferenti) (allegato II).
6. Indicazioni sulle modalità di versamento degli oneri di funzionamento del Comitato Etico e della Segreteria Tecnico-Scientifica (Centrale e delle Strutture Afferenti) unitamente alle Coordinate Bancarie. (allegato II).
7. Indicazioni sulla stesura del consenso informato (allegato III).
8. Indicazioni per la gestione dei campioni sperimentali (allegato IV).
9. Indicazione per la conservazione di campioni biologici (allegato V).
10. Modello per la comunicazione dello stato di avanzamento dello studio (allegato VI).
11. Indicazioni per l'inoltro degli studi al CE (allegato VII).
 - a. Sperimentazioni con promotori commerciali
 - b. Sperimentazioni con promotori non commerciali
 - c. Sperimentazioni aventi come promotore uno degli enti afferenti al CE Mi.A.3.

12. Moduli per richiesta di uso farmaco come "expanded access" ai sensi del DM 7 settembre 2017 (allegato VIII)
13. Indicazioni per l'inoltro di emendamenti al CE (allegato IX)
14. Elenco dei Componenti del Comitato Etico Milano Area 3 aggiornato alla data attuale (allegato X).

5. Indicatori

1. Numero totale dei pareri espressi sul numero totale delle richieste pervenute.
2. I pareri espressi saranno analizzati sulla base dei seguenti criteri:
 - a. stratificazione per tipologia di parere;
 - b. stratificazione sulla base della natura profit o no profit dello studio;
 - c. stratificazione per tipologia di studio (interventistici con medicinali, dispositivi medici, osservazionali, ecc.);
 - d. stratificazione entro tipologia di studio per tipologia di parere;
 - e. stratificazione sul sottoinsieme dei pareri relativi a studi clinici con Eudract; Numero di studi per fase sperimentale;
3. pareri espressi per richieste di utilizzo per uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica ai sensi del decreto ministeriale 7/9/2017; tempo medio intercorso tra la richiesta del medico e l'espressione di parere da parte dell'ufficio di presidenza; numero totale di pareri espressi per tipologia di farmaco.
4. Numero pareri unici.

Altri indicatori potranno essere valutati sulla base delle necessità di monitoraggio di specifiche attività del Comitato Etico.

6. Contenuto: Articoli del Regolamento

Art. 1

Costituzione del Comitato Etico

Con delibera n.876 del 15 dicembre 2016 del Direttore Generale è istituito presso l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda il Comitato Etico Milano Area 3 (CE.Mi.A.3, in seguito CE). La composizione del Comitato viene periodicamente aggiornata con delibera del Direttore Generale anche con riferimento all'avvicendamento/integrazione dei componenti.

Art. 2

Ispirazione del Comitato Etico Milano AREA 3

Il CE si ispira, e di conseguenza agisce, alla tutela dei diritti, della dignità, dell'integrità e del benessere della persona umana in accordo con:

- le Carte dei Diritti dell'Uomo;
- le Raccomandazioni degli Organismi Internazionali;
- la deontologia medica nazionale e internazionale (ultime versioni);
- la revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki;
- i principi della Convenzione del Consiglio d'Europa redatta ad Oviedo il 4 aprile 1997 e ratificata con legge 28 marzo 2001, n. 145 (DM 28 febbraio 2001, GU del 24 aprile 2001);
- il Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (che abroga la direttiva 2001/20/CE) e successive modifiche e integrazioni.

Art. 3

Indipendenza del Comitato Etico Milano Area 3

L'indipendenza del CE è garantita:

| | |
|----------------------------------------------|--------------------------|
| Regolamento del Comitato Etico Milano Area 3 | Rev. n° 4 del 18.07.2019 |
| | Pagina 5 di 25 |

1. dalla mancanza di subordinazione gerarchica del CE nei confronti della Struttura ove esso opera e delle Strutture Afferenti;
2. dalla assenza di rapporti gerarchici tra i diversi Comitati Etici;
3. dalla presenza di Componenti non dipendenti dalla Struttura ove il CE opera e non dipendenti dalle Strutture Afferenti in misura non inferiore ad un terzo del totale dei componenti obbligatori;
4. dalla estraneità e dalla mancanza di conflitti di interesse dei Componenti rispetto alla sperimentazione proposta; a tal fine, i componenti del comitato etico devono firmare annualmente una dichiarazione in cui si obbligano a non pronunciarsi per quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto, tra cui:
 - a. il coinvolgimento nella progettazione, nella conduzione o nella direzione della sperimentazione;
 - b. l'esistenza di rapporti di dipendenza, consulenza o collaborazione, a qualsiasi titolo, con lo sperimentatore o con l'azienda che conduce lo studio sperimentale o produce o commercializza il farmaco, il dispositivo medico o farmaco e/o dispositivo e/o altro prodotto in sperimentazione).
 - c. dalla mancanza di cointeressenze di tipo economico-finanziario tra i membri del CE e le aziende del settore interessato.

Art. 4

Funzioni del Comitato Etico Milano Area 3

Il CE ha le seguenti funzioni:

1. *funzione di valutazione, approvazione e monitoraggio dei protocolli* relativi a sperimentazioni cliniche, studi osservazionali, studi con dispositivi e a tutte le altre tipologie di studi che non rientrano nelle categorie precedenti. Nello svolgimento di tali funzioni, responsabilità del CE è quella "di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere degli esseri umani coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione" (punto 1.27 dell'Allegato 1 al DM 15.07.1997).
2. *funzione formativa* ispirando e promuovendo momenti di riflessione, di informazione e di sensibilizzazione etica e scientifica all'interno dell'istituzione sanitaria e tra le varie Componenti, mediante incontri, seminari, gruppi di studio, workshop, ecc.;
3. *funzione consultiva* delle Direzioni Aziendali e/o Sanitarie delle Strutture Afferenti e di organismi operanti in ambito sanitario, in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche, assistenziali, didattiche e amministrative, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona umana. Il CE può anche promuovere attivamente riflessioni su problemi etici emergenti nell'area della salute e della cura, particolarmente negli ambiti in cui vi sia assenza di norme giuridiche o deontologiche.

Queste funzioni del CE si concretizzano con l'emissione di *pareri* motivati sui protocolli degli studi esaminati e con la formulazione di *considerazioni* sui problemi per i quali svolge funzione consultiva.

I pareri vincolanti del CE non sollevano chi ha il compito di prendere le decisioni dalla sua responsabilità legale e morale.

Art. 5

Composizione del Comitato Etico Milano Area 3

Il CE è stato costituito ai sensi del DM 8 febbraio 2013, all'articolo 2, comma 5, che prevede che sia composto almeno da:

- almeno tre clinici;
- un medico di medicina generale territoriale;
- un pediatra;
- un biostatistico;
- un farmacologo;

- un farmacista del servizio sanitario regionale;
- in relazione agli studi svolti nella propria sede, il direttore sanitario o un suo sostituto permanente (*), componente ex officio;
- in relazione agli studi svolti nella propria sede il farmacista della struttura/strutture sanitaria coinvolta nello studio clinico in valutazione (*), componente ex officio;
- un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale;
- un esperto di bioetica;
- un rappresentante dell'area delle professioni sanitarie;
- un rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti;
- un esperto in dispositivi medici;
- un esperto in genetica;
- in relazione all'area medico-chirurgica oggetto dell'indagine con il dispositivo medico in studio, un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata(*);
- in relazione allo studio di prodotti alimentari sull'uomo, un esperto in nutrizione(*);
- in relazione allo studio di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive, un esperto clinico del settore(*).

Tale composizione è stata ribadita dalla Regione Lombardia col decreto n 5493 del 25/6/2013 (Allegato B) pubblicato sul BURL n. 28 del 28 giugno 2013, con le seguenti ulteriori indicazioni/precisazioni:

1. *Al fine di garantire una composizione che tenga conto di tutte le particolari competenze relative agli aspetti inerenti la sperimentazione, i componenti indicati come: "esperto di bioetica", "rappresentante dell'Area delle professioni sanitarie" e "rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti" non potranno essere medici.*
2. *Il quorum in base al quale viene calcolato il numero legale è quello dei componenti indicati come obbligatori, cioè quelli non indicati come "in relazione a..." (indicati anche con (*))*
3. *La precisazione "in relazione agli studi", intende significare che qualora in seduta vi siano tali studi, è necessario che vi sia la presenza delle figure di riferimento, altrimenti il parere non è valido.*

*Tali figure hanno comunque la facoltà di partecipare a tutte le sedute, a prescindere dalla presenza o meno degli studi aventi come oggetto di indagine l'Area dagli stessi ricoperta, e la loro presenza **non** contribuirà al raggiungimento del numero legale.*

In una successiva nota del 13/8/2014 "Precisazioni sull'istituzione e attività dei nuovi comitati etici di cui al DM 8/2/2013 e al Decreto DG Salute del 5493 25/6/2013", la Regione Lombardia ha dato le seguenti ulteriori indicazioni:

- a. *Le figure indicate come professionalità "in relazione a..." possono essere assolte anche da componenti presenti come obbligatori, previo accertamento del possesso di tutti i requisiti professionali e di esperienza richiesti.*
- b. *Nei Comitati Etici a cui afferiscono più strutture sanitarie, è obbligatoria, ai fini della validità del parere relativo alla sperimentazione proposta, la presenza del Direttore Sanitario (o suo sostituto) e/o del Farmacista della struttura afferente, qualora all'o.d.g. vi sia la richiesta di valutazione di sperimentazioni cliniche da effettuarsi presso le stesse. Tali figure potranno presenziare anche attraverso le modalità telematiche di seguito specificate, o, in caso di accertata e motivata indisponibilità, inviare parere scritto in merito alla fattibilità dello studio presso le strutture di competenza. In considerazione di tale obbligo, che permette di garantire comunque la valutazione della fattibilità degli studi da condurre presso le strutture afferenti, la composizione del CE provinciale/di Area potrà essere validata anche senza la nomina di rappresentanti di tutte le strutture afferenti, purché ci sia un numero adeguato di componenti interni non dipendenti dalla struttura di riferimento. Il Direttore Sanitario, il suo sostituto e il farmacista di tutte le strutture afferenti, compresa quelli della struttura di riferimento del CE provinciale/di Area, devono essere comunque nominati nel decreto di istituzione.*

La composizione del Comitato Etico Milano AREA 3 è riportata in delibera del Direttore Generale

| | |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Regolamento del Comitato Etico Milano Area 3 | Rev. n° 4 del 18.07.2019 Pagina 7 di 25 |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|

574 del 13 giugno 2019 (allegato I punto A).

La composizione del Comitato sarà aggiornata in base alle necessità di avvicendamento legate a dimissioni ed esclusioni.

Nei casi di valutazioni inerenti aree di non precipua competenza dei propri componenti, il CE può convocare esperti esterni per specifiche consulenze. In tale occasione l'esperto esterno assume tutti gli obblighi e doveri dei componenti del CE e il suo intervento avverrà secondo le modalità decise dal CE e specificate nell'atto di nomina e di convocazione dell'esperto.

Art. 6

Nomina, decadenza e sostituzione dei Componenti del Comitato Etico Milano Area 3

I Componenti restano in carica per la durata di tre anni: il mandato non può essere rinnovato consecutivamente più di una volta ad eccezione dei Componenti *ex officio*.

Nel caso che un componente *ex officio* sia nominato Presidente del CE, non potrà ricoprire tale carica per più di due mandati consecutivi.

Un Componente decade dalla carica

-per dimissioni,

-quando la sua condotta sia incompatibile con l'attività del CE

-quando non ottemperi ai doveri richiesti e, in particolare, quando violi la dovuta riservatezza sui lavori del CE,

-quando, in ottemperanza alle "*Linee guida in materia di istituzione, organizzazione e funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali - applicazione del DM 12/5/2006*" della Regione Lombardia) sia assente ingiustificato a più di 3 riunioni consecutive o al 50% delle sedute in un anno.

I Componenti sono dichiarati decaduti dal Direttore Generale dell' ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, sede del CE, che provvede alla sostituzione del Componente decaduto.

In occasione della sostituzione di più Componenti si cercherà di determinare un opportuno distanziamento fra l'uscita dei singoli Componenti al fine di favorire l'inserimento e l'integrazione dei nuovi.

Si cercherà, inoltre, di operare un adeguato avvicendamento tra i Componenti dimissionari decaduti o esonerati per non aver ottemperato agli obblighi di legge al fine di garantire la composizione del CE in accordo alla normativa vigente.

I Componenti devono comunicare tempestivamente alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale la propria eventuale indisponibilità a partecipare alla seduta del CE; tale comunicazione varrà come giustificazione dell'assenza.

Art. 7

Doveri dei Componenti del Comitato Etico

Tutti i nuovi Componenti sono tenuti a prendere visione del regolamento del CE e a rilasciare accettazione firmata dello stesso.

Ogni Componente all'accettazione della nomina deve:

1. Consegnare alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale il proprio *curriculum vitae* aggiornato da cui emerge la competenza in una delle aree previste;
2. Acconsentire a rendere pubblico il proprio nome, la propria qualifica e la propria afferenza;
3. Rilasciare pubblica dichiarazione di assenza o presenza di conflitti d'interesse;
4. Rilasciare pubblica dichiarazione d'impegno alla segretezza sugli atti connessi all'attività del CE;
5. Rilasciare pubblica dichiarazione di non essere componente di più di due Comitati Etici in Regione Lombardia (Precisazioni sull'istituzione e attività dei nuovi comitati etici di cui al DM 8/2/2013 e al Decreto DG Salute del 5493 25/6/2013 della Regione Lombardia);

Ogni Componente è responsabile in prima persona del lavoro all'interno al CE e non può delegare altri in proprio luogo. Egli ha il dovere di valutare appropriatamente i documenti su cui il CE deve

| | |
|----------------------------------------------|--------------------------|
| Regolamento del Comitato Etico Milano Area 3 | Rev. n° 4 del 18.07.2019 |
| | Pagina 8 di 25 |

esprimere parere e di partecipare alle riunioni del CE stesso.

I Componenti devono essere disponibili:

1. a partecipare a periodici corsi di aggiornamento in bioetica e sui temi specifici dell'attività dei CE;
2. a documentarsi adeguatamente in relazione all'evoluzione della normativa vigente.

Tutti i Componenti del CE nonché i Componenti della Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale e delle Segreterie Tecnico-Scientifiche delle Strutture Afferenti sono tenuti alla segretezza sugli atti connessi alla loro attività. Tutti i Componenti del CE devono annualmente rendere dichiarazione di impegno a non pronunciarsi in merito a studi per i quali possa sussistere conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto (art. 3 DM 8 Febbraio 2013; tra cui, ad esempio, coinvolgimento nella progettazione, conduzione e direzione della sperimentazione; rapporti di dipendenza con lo sperimentatore; rapporti di consulenza con l'azienda che produce il farmaco e/o che sponsorizza lo studio, ecc.).

Art. 8

Elezione del Presidente e del Vice Presidente del Comitato Etico

Il Comitato Etico alla seduta di insediamento è presieduto dal Direttore Sanitario dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda o da persona da lui delegata per espletare la procedura di elezione del nuovo Presidente e Vice Presidente che costituisce il primo atto del CE insediato. Una volta nominato, il Presidente eletto presiederà la seduta.

Il CE elegge al proprio interno un Presidente e un Vice Presidente.

Il Presidente viene eletto preferibilmente tra i Componenti esterni alle ASST. L'elezione avviene per voto segreto.

In prima votazione occorre la maggioranza assoluta dei componenti del CE. Nella eventuale seconda votazione si procede al ballottaggio fra i primi due componenti più votati nella prima votazione.

L'elezione del Vice Presidente avviene secondo le stesse modalità di elezione del Presidente.

Art. 9

Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale – sede dell' ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda e Segreterie Tecnico-Scientifiche Locali presso le Strutture Afferenti al Comitato Etico Milano AREA 3 – CE Mi.A.3

In conformità a quanto previsto dall'art. 4 commi 1 e 2 del DM 12/5/2006 e dal D. Lgs n. 211/2003, il CE è dotato di un ufficio di Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale coordinato da un qualificato responsabile (responsabile della Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale).

Data la pluralità di strutture che fanno riferimento al CE, la Segreteria Tecnico-Scientifica del Comitato Etico Milano AREA 3 è costituita da una Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale con sede presso l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda e da Segreterie Tecnico Scientifiche Locali aventi sede presso le altre Strutture Afferenti.

Il personale delle Segreterie Tecnico-Scientifiche delle Strutture Afferenti dipende funzionalmente dal responsabile della Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale.

A) Le funzioni della Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale sono:

1. supervisione del percorso di sottomissione della documentazione scientifica al CE;
2. verifica della completezza e adeguatezza dei documenti e degli atti;
3. organizzazione, supervisione e chiusura dell'Ordine del Giorno (OdG) della seduta del CE con la relativa pubblicazione sul sito Web del CE;
4. invio della documentazione, dell'OdG e delle convocazioni del CE a tutti i Componenti;
5. redazione dei verbali delle riunioni;
6. gestione della comunicazione dei pareri del CE al richiedente secondo i formati e la tempistica previsti dalla normativa vigente e in accordo con quanto previsto dal presente regolamento;

7. comunicazione alle Segreterie Tecnico-Scientifiche Locali delle decisioni del CE per le richieste di parere relative agli studi di loro competenza; raccolta ed archiviazione dei documenti del CE e quelli presentati al CE per il parere;
8. istituzione ed aggiornamento del registro dei pareri del CE; il registro dovrà contenere almeno: data della seduta, struttura Afferente, Reparto, responsabile della ricerca, promotore/CRO, codice EudraCT (laddove previsto), titolo dello studio, data di rilascio del parere del Comitato Etico;
9. adempimento alle richieste del Ministero e della Regione e degli altri organi competenti;
10. redazione della relazione annuale dell'attività del CE su indicazioni dell'Ufficio di Presidenza (Art. 11) e/o delle Direzioni Aziendali e/o Sanitarie.

La Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale deve essere in possesso delle necessarie infrastrutture per assicurare il collegamento alle banche dati nazionali per l'inserimento dei dati relativi all'espressione dei pareri da parte del CE ai sensi della normativa vigente.

L'ufficio deve essere dotato di risorse informatiche per la ricerca bibliografica e per l'archiviazione della documentazione relativa all'attività del CE quali:

1. il regolamento e gli allegati, nonché le eventuali revisioni degli stessi;
2. la corrispondenza;
3. il *curriculum vitae* di tutti i Componenti del CE, insieme alle dichiarazioni di riservatezza e di eventuale incompatibilità per i singoli casi (*Modulo di dichiarazione di incompatibilità*);
4. l'OdG delle riunioni del CE;
5. la copia dei pareri emessi e delle considerazioni formulate;
6. le comunicazioni fornite durante il monitoraggio degli studi.

I documenti di cui sopra sono conservati secondo quanto previsto ai sensi della normativa vigente.

B) Le funzioni delle Segreterie Tecnico-Scientifiche Locali aventi sede presso le Strutture Afferenti al CE sono:

1. implementazione dell'OdG per gli studi/emendamenti di loro competenza in quanto attivati nella specifica Struttura Afferente;
2. verifica della completezza e adeguatezza dei documenti e degli atti per gli studi/emendamenti di competenza;
3. raccolta della modulistica degli sperimentatori presso le Strutture Afferenti nei formati di cui negli allegati VII a, b, c;
4. trasmissione alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale della documentazione necessaria per la valutazione della fattibilità locale.
5. raccolta e archiviazione dei documenti presentati al CE per l'emissione del parere unitamente al parere espresso dal CE per gli studi;
6. invio alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale di copia delle autorizzazioni amministrative degli studi rilasciate dalle Strutture Afferenti e dei relativi contratti ove presenti;
7. in caso di Ispezioni renderanno disponibili gli archivi delle sperimentazioni in corso.

Le Segreterie Tecnico-Scientifiche Locali devono essere in possesso delle necessarie infrastrutture per assicurare il collegamento al sistema informatizzato per la gestione documentale delle richieste di parere in uso presso l' ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda.

Art. 10 Funzioni del Presidente

Il Presidente del CE:

1. rappresenta ufficialmente il CE e ne promuove e coordina l'attività;
2. convoca le riunioni;
3. stabilisce l'OdG, tenendo conto di eventuali proposte dei Componenti del CE;

4. modera le riunioni del CE, avendo cura di dare la parola a tutti e di sollecitare gli interventi;
 5. sceglie e convoca, sentito il CE, esperti esterni *ad hoc* di cui al punto 6.13 del regolamento;
 6. sottoscrive, anche a mezzo di apposita delega, le espressioni di parere del CE;
- approva/recepisce la richiesta di considerazioni su problematiche "prettamente etiche" pervenuta direttamente dalle strutture e/o dagli organismi pertinenti o tramite i Componenti del CE. Previa consultazione di componenti del CE, stabilisce se istituire un'apposita seduta del CE e chi relazionerà sulla problematica in questione.

Art. 11

Ufficio di Presidenza

Allo scopo di consentire una efficace, efficiente e tempestiva organizzazione dei lavori del CE è istituito un "Ufficio di Presidenza", del quale fanno parte almeno:

- a. il Presidente del CE,
- b. il Vice Presidente del CE,
- c. il Farmacologo per le problematiche relative alle richieste di "expanded access",
- d. il responsabile della Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale,
- e. il Farmacista del SSR della Sede Centrale del CE,
- f. un Clinico esperto nelle patologie pertinenti per le problematiche relative alle richieste di "expanded access".

L'Ufficio di Presidenza provvede alla valutazione e all'espressione di un parere preliminare per notifiche urgenti per i quali non sia possibile attendere la seduta del CE.

1. L'Ufficio di Presidenza provvede inoltre alla valutazione e all'espressione di un parere preliminare per le richieste di uso di farmaci in "expanded access" secondo il Decreto del 7 settembre 2017. Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica. G.U. n.256 del 2/11/2017 e il Decreto N 4376 del 28/3/2018 Direzione Generale Welfare Regione Lombardia (approvazione dell'aggiornamento del modello di percorso regionale unificato per l'accesso all'utilizzo terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica - Expanded Access/Usò compassionevole) per le quali non sia possibile attendere la seduta del CE.

Per questa tipologia di pareri, l'Ufficio di Presidenza potrà interpellare anche altri componenti del CE.

Nel caso in cui un clinico esperto non sia componente del CE, un clinico esperto esterno potrà essere convocato ad hoc su proposta del Presidente del CE.

Resta compito delle Segreterie Tecnico-Scientifiche e delle Direzioni Sanitarie delle singole Strutture Afferenti al CE l'istruttoria e la verifica della conformità della pratica relativa alla richiesta dell'"expanded access".

Il CE approverà formalmente tale parere da considerarsi "preliminare" alla prima seduta utile o lo approverà direttamente se le tempistiche lo consentono.

Art. 12

Frequenza e validità delle riunioni del Comitato Etico

Il CE si riunisce, su convocazione del Presidente, in un numero di sedute non inferiore a dodici all'anno, sulla base di un calendario delle sedute che è stilato con ampio anticipo (almeno su base semestrale) e comunque ogni volta che se ne ravvisi la necessità.

Il calendario delle sedute è reso pubblico mediante inserimento sul sito Web del CE. La documentazione relativa alla richiesta del parere deve essere inoltrata, nella sua completezza, entro 15 giorni solari prima della data della seduta di riferimento.

La Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale del CE invia ai Componenti, entro dieci giorni prima della seduta, la relativa convocazione via e-mail, indicante giorno, ora e sede della riunione

unitamente all'OdG della stessa o l'indicazione della pubblicazione dell'OdG sul sito Web del CE.

I Componenti del CE comunicano non appena è possibile e prima della data della seduta, via mail alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale (per la giustificazione dell'assenza), l'eventuale motivata impossibilità a partecipare alla riunione del CE, di norma ed ove applicabile. Se il Componente non comunica alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale l'impossibilità a partecipare alla riunione, verrà considerato come assente non giustificato.

Il numero legale per la validità delle riunioni del CE è stabilito nella metà più uno dei Componenti nominati identificati come "obbligatori" nella nota della Regione Lombardia del 8/2/2013 del Decreto Regione Lombardia n. 5493 del 25/6/2013 "Riorganizzazione dei Comitati Etici della Regione Lombardia – Approvazione delle linee guida per l'istituzione e il funzionamento". E' necessaria la presenza (anche per via telematica o, in caso di accertata e motivata indisponibilità con documentazione da far pervenire alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale, anche per iscritto) del Direttore Sanitario (o suo sostituto) e/o del Farmacista (o suo sostituto) delle Strutture Afferenti (componenti "in relazione alla qualifica") interessate alla conduzione di studi all'OdG. Tale partecipazione è richiesta per l'espressione del parere di fattibilità dello studio presso la Struttura Afferente di competenza, parere che potrà essere valutato dal CE in caso di motivata assenza di uno o più dei componenti ex officio, se fatto pervenire da questi ultimi per via telematica, mediante un documento con firma autografa, alla Segreteria Tecnico Scientifica Centrale prima della seduta. Si ribadisce che I componenti "in relazione alla qualifica" possono presenziare alla riunione anche in modo telematico o far pervenire il loro parere scritto secondo quanto espresso nella nota "Precisazioni sull'istituzione e attività dei nuovi comitati etici di cui al DM 8/2/2013 e al Decreto DG Salute del 5493 25/6/2013" da parte della Regione Lombardia.

I Componenti attestano la loro partecipazione firmando il relativo foglio di presenza.

In caso di allontanamento dalla seduta per incompatibilità e/o per conflitto di interessi con lo studio considerato dovranno firmare la loro uscita e il loro rientro in seduta.

In caso di assenza, i Componenti del CE possono far pervenire al Presidente (che, se impossibilitato a partecipare alla seduta, provvederà a far pervenire al Vice Presidente), il proprio parere circa gli argomenti e gli studi all'OdG. Tale parere sarà comunicato nel corso della discussione sullo studio in oggetto dal Presidente (o Vice Presidente) se ne ravvisa l'opportunità.

Art. 13

Aspetti economici

13.A - Aspetti economici relativi ai componenti del CE

Ai Componenti del CE spetta un gettone di presenza per la partecipazione e il rimborso di eventuali spese per incarichi conferiti loro espressamente dal CE ed autorizzati dalla Direzione Aziendale dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, sede del CE Mi.A.3.

13.B - Aspetti economici relativi all'attività del CE

Le tariffe a carico del promotore per l'attività del CE sono illustrate nel documento "Oneri di funzionamento del CE e della Segreteria Tecnico Scientifica" (Allegato II), e sono regolate con accordi tra Aziende e Promotori.

La tariffa deve essere versata, prima della trasmissione della domanda e della documentazione alla Segreteria Tecnico-Scientifica (Centrale o Locale) del CE, mediante bonifico bancario (Vedere il Documento "Modalità di versamento degli Oneri di funzionamento del CE e della Segreteria Tecnico Scientifica, Coordinate Bancarie" di cui al Punto 4 "Documenti di riferimento").

Nella lettera di trasmissione della richiesta di uno studio dovrà essere indicato se esso sia da ritenersi "no profit" ai sensi del Decreto Ministero della Salute 17/12/2004 (G.U. n.43 del 22/2/2005). L'Ufficio di Presidenza e/o la Segreteria valuteranno la congruità della richiesta di esenzione dal pagamento per studi no profit condotti ai sensi del DM 17/12/2004 che sarà ratificata dal CE nel corso della prima seduta utile.

La Direzione Sanitaria e il CE non procedono all'esame della documentazione in assenza del

documento comprovante il pagamento delle tariffe a carico del promotore o di documento attestante l'impegno al pagamento.

Nel caso in cui il Promotore, in qualsiasi momento prima o dopo il rilascio del parere del CE, decida di ritirare la richiesta di parere in merito alla conduzione di uno studio o in relazione a emendamenti inerenti studi già in corso, perderà la quota precedentemente versata.

1. Prima del pronunciamento del CE: è restituito il 50% dell'importo versato;
2. Dopo il pronunciamento del CE: l'importo versato è integralmente trattenuto.

Nel caso di parere sfavorevole o di studi autorizzati, indipendentemente dalla loro effettiva effettuazione/conduzione, l'importo versato viene integralmente trattenuto.

Le strutture afferenti al CE stipuleranno specifici accordi economici con i Promotori sulla cui congruenza ed adeguatezza, sentite le Direzioni Aziendali competenti, il CE si esprimerà.

Art. 14

Aspetti relativi alla valutazione delle sperimentazioni cliniche, degli studi osservazionali, degli emendamenti e alla considerazione di "problematiche prettamente etiche"

Ogni Componente riceve prima di ogni riunione del CE, la comunicazione della disponibilità della documentazione relativa sul sito del CE, che potrà consultare a suo piacimento. Per ogni studio la Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale, in accordo con il Presidente e/o con l'Ufficio di Presidenza, nomina tra i Componenti del CE un relatore che esponga il protocollo e la allegata documentazione dello studio agli altri componenti nel corso della seduta.

Nel caso in cui il Componente fosse impossibilitato a relazionare su uno specifico studio all'OdG, dovrà contattare tempestivamente la Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale e chiedere di essere sostituito; sarebbe opportuno che, in tal caso, segnalasse il nominativo di un suo sostituto.

Per questioni particolari, il CE potrà avvalersi anche dell'apporto di esperti esterni qualificati nelle materie o negli argomenti sottoposti al parere del CE, purché tali esperti esterni non siano direttamente coinvolti negli studi. Gli esperti esterni sono convocati dal Presidente, e potranno relazionare nel corso della seduta o far pervenire una relazione scritta. La Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale provvederà ad inviare loro la necessaria documentazione.

Tali esperti esterni non hanno diritto di voto.

Nel caso in cui il Presidente del CE non desideri o non possa relazionare in primis al CE su situazioni "prettamente etiche", la Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale comunica a uno o più Componenti del CE l'incarico di relatore sulla problematica in questione, in accordo con il Presidente e/o all'Ufficio di Presidenza.

Nel caso in cui il Componente non fosse disponibile a relazionare, dovrà contattare la Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale e chiedere di essere sostituito; sarebbe opportuno che, in tal caso, segnalasse il nominativo del Componente che può relazionare in sua vece.

La richiesta di esprimere delle considerazioni su problematiche "prettamente etiche" deve essere presentata al CE dalle Direzioni Aziendali e/o Sanitarie delle Strutture Afferenti e/o da Organizzazioni per la tutela dei malati a cui il singolo malato sarà appropriatamente indirizzato o da almeno tre Componenti del CE. Il Presidente, usualmente, comunica al CE nella prima seduta utile la richiesta pervenuta e chiede al CE la disponibilità a considerarla e, avuta risposta affermativa, fissa la data della seduta del CE in cui la richiesta sarà valutata. La richiesta potrà essere considerata nel corso di una usuale seduta per l'espressione del parere sugli studi o, invece, nel corso di una seduta ad hoc. Il Presidente ha anche la facoltà, tranne quando sia pervenuta da almeno tre Componenti del CE, di dare un parere negativo motivato all'esame della problematica "prettamente etica" da parte del CE.

Il Presidente attiverà la Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale per l'inserimento della problematica in questione nell'OdG e alla eventuale nomina del/i relatore/i.

Anche in questo caso, il CE potrà avvalersi dell'apporto di esperti esterni qualificati convocati dal Presidente e/o dall'Ufficio di Presidenza. La Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale provvederà ad inviare la necessaria documentazione agli esperti esterni che, comunque, a meno di particolari situazioni motivate dal Presidente, lasciano la seduta dopo aver relazionato senza, quindi,

partecipare alla stesura delle “considerazioni etiche” del CE.

Art. 15 Riunioni del Comitato Etico

All'inizio della riunione viene verificato il numero legale e, altresì, accertato che nessuno dei membri del CE abbia conflitti di interesse in relazione alle questioni in esame e riportate nell'OdG.

La usuale sequenza delle tematiche esaminate durante la riunione in accordo anche all'OdG è la seguente:

A) Eventuale audizione dello sperimentatore proponente di un determinato studio per cui il CE abbia chiesto la convocazione in una precedente seduta al fine di ottenere ulteriori chiarimenti. Lo sperimentatore, dopo aver chiarito esaurientemente i quesiti specifici posti dal Presidente, dal Relatore dello Studio e dagli altri Componenti del CE, sarà congedato ed il CE procederà all'espressione del parere. Si sottolinea che nel corso di tali audizioni i Componenti del CE devono astenersi dall'esprimere la propria opinione in merito allo studio.

B) Comunicazioni del Presidente

Le “Comunicazioni del Presidente” consistono in comunicazioni pervenute alle Segreterie tecnico-scientifiche, di cui deve essere verbalizzata la presa d'atto da parte del CE, in particolare relativamente a:

- inizio / fine di uno studio, apertura / chiusura di un centro,
- ogni violazione del protocollo che deve essere comunicata al CE a cura dello Sperimentatore,
- relazioni annuali sull'andamento di uno studio e relazione finale dell'analisi di uno studio,
- segnalazione di arruolamento di pazienti non soddisfacenti i criteri di inclusione/esclusione,
- cambi di sperimentatori e/o di CRO,
- segnalazione di inoltro di emendamenti da adottarsi con urgenza per problemi di tollerabilità,
- altri aspetti operativi del CE per cui è richiesta la semplice presa d'atto.

La documentazione pertinente è allestita dalla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale ed è disponibile per consultazione a tutti i componenti presso gli uffici della Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale.

Di norma, il Presidente informa il CE relativamente a particolari problemi che devono essere affrontati con una specifica procedura che il Presidente propone e di cui chiede approvazione al CE. Per le altre comunicazioni, il Presidente chiede al CE la relativa “presa d'atto”.

Ogni Componente può richiedere specifici chiarimenti in merito a tali “Comunicazioni del Presidente”, prima che il CE abbia espresso la propria “presa d'atto”.

C) Risposte a richieste fatte dal CE per particolari studi prima della loro definitiva approvazione (parere unico favorevole o accettazione di parere unico); di norma, il Componente che ha relazionato sullo studio in oggetto in una precedente riunione comunica al CE le risposte ricevute. Quindi il CE procederà ad esprimere il proprio parere per lo studio in oggetto.

D) Studi sperimentali, con priorità per gli studi per cui il CE deve dare il parere unico

E) Studi osservazionali prospettici con farmaci, con priorità per gli studi per cui il CE deve dare il parere unico

F) Studi con dispositivi medici, con priorità per gli studi che prevedono l'utilizzo di dispositivi privi di marcatura CE, marcati CE ma utilizzati secondo una indicazione d'uso diversa da quella certificata oppure marcati CE ma modificati nella loro struttura.

G) Studi osservazionali con priorità per gli studi promossi dalle Strutture Afferenti al CE e per cui deve essere emesso un parere unico. Le linee guida per gli studi osservazionali sui farmaci, pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale il 31/3/2008 riportano che gli studi osservazionali non prospettici possono essere oggetto di una “presa d'atto”. Tale presa d'atto potrà essere effettuata oggetto di comunicazione del Presidente o essere posta in discussione nel corso della seduta.

H) Emendamenti sostanziali con priorità per quelli per i quali il CE deve esprimere parere unico.

Il Componente (clinico, usualmente) relatore degli studi esporrà le caratteristiche dello studio in oggetto con la seguente sequenza:

- puntualizzazione della rilevanza clinica ed etica dello studio per il quale il CE è chiamato ad esprimersi (rilevanza clinica per la patologia in oggetto e/o la terapia sperimentale proposta, ad esempio)
- puntualizzazione della rilevanza scientifica ed etica del modello di studio proposto per la ricerca in questione (studio sequenziale a gruppi con interim analisi, ad esempio).

Dopo aver ottenuto il parere favorevole da parte del CE sugli aspetti scientifici, si procederà a considerare gli aspetti più propriamente etici (oneri e rischi per i pazienti che parteciperanno allo studio, adeguatezza del/i consenso/i informato/i) e gli aspetti assicurativi ed economici. Di ciascun aspetto saranno segnalate le eventuali criticità che devono essere appropriatamente segnalate per correzione. Il CE deciderà se il soddisfacimento delle sue richieste sarà valutato nel corso di una successiva seduta o se tale valutazione potrà essere effettuata da parte di Componenti del CE e/o da personale appositamente delegato dal CE (Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale).

Al termine della valutazione, il CE procederà ad esprimere il parere in accordo a quanto riportato all'Art.19.

Si puntualizza che la congruità dell'assicurazione stipulata per gli studi sperimentali è contemplata nell'Art. 1 del Decreto 14 luglio 2009 "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali. (09A10578) (GU Serie Generale n.213 del 14-09-2009)".

Se ritenuto necessario dal CE, il Presidente può invitare a partecipare alla riunione anche:

- o il richiedente il parere, o il *Promotore* e/o lo Sperimentatore per fornire ulteriori spiegazioni e/o chiarimenti in merito allo studio oggetto della valutazione del CE;
- o rappresentanti di particolari gruppi di pazienti o di interesse.

Il verbale delle riunioni è redatto a cura della Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale; tale verbale è contestualmente approvato al termine della riunione in cui è redatto.

Il verbale riporta:

1. orario, data e luogo della riunione;
2. nominativo del Presidente del CE o del componente che ha assunto la presidenza della seduta;
3. componenti presenti e quelli assenti;
4. punti di discussione all'OdG;
5. componenti che si allontanano dalla seduta quando viene discusso il protocollo nei confronti del quale abbiano conflitti di interesse;
6. parere emesso;
7. data e firma del Presidente.

Art. 16

Valutazione della documentazione presentata

Il CE esprime il proprio parere, entro i limiti delle proprie responsabilità, come definito dalla normativa vigente elencata nell' Allegato II punto B "Normative vigenti e Linee guida che disciplinano lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche, degli studi osservazionali, degli studi con dispositivi e di tutte le altre tipologie di studi che non rientrano nelle categorie precedenti".

A)-Il CE, nell'emettere il parere sugli studi clinici, verifica tutti gli elementi previsti dalla normativa e in particolare:

1. il parere dell'Autorità Competente dopo l'accertamento della composizione e dell'innocuità di prodotti farmaceutici di nuova istituzione;

2. la fattibilità locale dello studio, espressa dallo Sperimentatore locale e dal referente designato della Struttura afferente;
3. l'adeguatezza della richiesta di parere da parte del PI;
4. l'idoneità del ricercatore per lo studio proposto in relazione alla sua qualificazione ed esperienza;
5. l'appropriatezza della sede e dello staff di supporto, con la disponibilità delle strutture;
6. l'adeguatezza della sede e dello staff di supporto, la disponibilità delle strutture e l'organizzazione degli interventi di emergenza, durante tutto il corso della sperimentazione (incluso il follow up dei pazienti partecipanti allo studio);
7. il razionale del progetto di sperimentazione, l'idoneità e la completezza delle informazioni fornite dalla documentazione presentata;
8. l'adeguatezza del protocollo e delle schede di raccolta dati in relazione agli obiettivi dello studio (tenendo conto delle regole e delle normative vigenti), del piano dell'analisi statistica e della dimensione del campione (al fine di salvaguardare da potenziali rischi il maggior numero possibile di pazienti);
9. la giustificazione dei rischi prevedibili e degli inconvenienti (incluso l'eventuale uso di placebo) calcolati in rapporto ai benefici attesi per i pazienti partecipanti allo studio e/o per altri futuri pazienti;
10. l'adeguatezza, completezza e comprensibilità delle informazioni scritte da fornire ai partecipanti allo studio, ai loro familiari, tutori e (se necessario) rappresentanti legali (modulo del consenso informato);
11. le modalità con cui sarà condotto l'arruolamento iniziale dei pazienti e, in particolare, come sarà informato il paziente eleggibile allo studio e come ne sarà ottenuto il consenso informato;
12. l'assicurazione che i pazienti saranno portati a conoscenza di ogni altra informazione, per loro rilevante, che diventasse disponibile durante lo studio;
13. le misure adottate per ricevere e rispondere alle richieste dei partecipanti allo studio;
14. le misure per il risarcimento dei danni in caso di lesioni o morte di partecipanti allo studio, attribuibili alla partecipazione allo studio (caratteristiche della polizza assicurativa);
15. l'entità degli eventuali compensi e indennizzi per i volontari sani;
16. la congruità dei compensi relativi alle sperimentazioni;
17. la garanzia che, se opportuno, i medici curanti dei partecipanti allo studio saranno informati con il consenso degli stessi partecipanti allo studio (pazienti/volontari);
18. le misure che saranno adottate per assicurare la riservatezza dei dati personali dei partecipanti allo studio con lo specifico riferimento alla legge vigente;
19. modalità, sede e durata di conservazione degli eventuali campioni biologici raccolti nel corso delle sperimentazioni.

La richiesta di parere del CE deve essere effettuata dallo Sperimentatore Principale mediante compilazione dei moduli presenti nell'Allegato VII punti A, B, C (Studi di ricerca) e VIII (Emendamenti). Ove richiesto, si dovrà ottenere la firma del Direttore di Struttura Complessa e del Dipartimento.

B)-Il CE, nella formulazione delle considerazioni su situazioni "prettamente etiche", tiene in considerazione:

1. la legislazione vigente,
2. le norme deontologiche delle professioni sanitarie nella loro ultima versione,
3. eventuali raccomandazioni rilasciate da organizzazioni per la tutela dei diritti dei malati
4. convinzioni morali-religiose.

Inoltre, si ispira ai pareri espressi dal Comitato Nazionale di Bioetica (CNB), alla dichiarazione di Helsinki (ultima revisione, Fortaleza Brazil 2013 e successive), alla Convenzione per la protezione dei diritti umani e della dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina: convenzione sui diritti umani e la biomedicina (convenzione di Oviedo, 1997).

Art. 17

Condizioni per la decisione del Comitato Etico

Nell'emissione del parere, il CE si ispira alla normativa di riferimento riportata alla data attuale.

Il parere del CE può essere formulato solamente quando è garantito il tempo sufficiente per l'esame e la discussione e dopo che si siano allontanati dalla riunione tutti i Componenti per i quali sia accertata la presenza di un conflitto di interessi (diretti e/o indiretti) nei riguardi dello studio in esame.

Il Presidente (Vice Presidente in sua vece) del CE verifica che tutti i documenti siano stati esaminati e che gli elementi sopra menzionati siano stati considerati nella loro complessità prima di esprimere il parere.

Il parere è espresso, in caso di non unanimità, per votazione dei presenti e non è ammessa delega per i Componenti assenti.

La decisione del CE è presa a maggioranza dei componenti presenti aventi diritto al voto ovvero:

- a. Componenti obbligatori,
- b. Componenti in relazione alla struttura sede della sperimentazione (Direttore Sanitario o Suo Sostituto e Farmacista o Suo Sostituto) che devono aver già espresso il giudizio di fattibilità.
- c. Componenti in relazione alla qualifica ove applicabile (un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata in relazione all'Area medico-chirurgica oggetto dell'indagine con il dispositivo medico in studio; un esperto in nutrizione in relazione allo studio di prodotti alimentari sull'uomo; un esperto clinico del settore in relazione allo studio di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive).

In caso di parità prevale il voto del Presidente.

I pareri del CE sono resi pubblici, unitamente all'eventuale "parere di minoranza" (vedasi Art.18).

Nella formulazione delle considerazioni su condizioni "prettamente etiche" devono essere disponibili tutti gli elementi documentali del caso.

Anche se si auspica di poter addivenire ad una conclusione condivisa a maggioranza, sarà sempre possibile formulare più espressioni sottoscritte da vari componenti del CE.

Le considerazioni del CE su problematiche "prettamente etiche" sono rese pubbliche sul sito web del CE.

Art. 18

Pareri di minoranza

Se un Componente del CE avente diritto al voto esprime un parere contrario alla maggioranza può richiedere che le motivazioni di tale parere siano verbalizzate e riportate nel verbale della seduta come opinione di minoranza.

Art. 19

Formulazioni del parere del Comitato Etico

Per le sperimentazioni cliniche su prodotto medicinale per uso umano, nell'espressione del parere, si applicano i modelli previsti dal DM 21 dicembre 2007, GU n. 53 del 3 marzo 2008 e successive integrazioni e modifiche. In fase di inserimento nell'Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche di AIFA, o nella comunicazione su modulistica transitoria cartacea corrispondente, i pareri devono essere espressi in parere favorevole o non favorevole per l'emissione di un parere unico (PU) e accettazione o non accettazione del parere unico in caso di espressione del parere come comitato etico satellite. Le seguenti terminologie dovranno essere quindi ricondotte a quelle adottate dall'Osservatorio:

- o *Favorevole/accettazione del parere unico;*
- o *favorevole con richiesta di integrazione e modifiche di minore rilevanza, al cui espletamento è subordinata l'emissione del parere.* A tale proposito, il CE può delegare la verifica dell'appropriatezza delle modifiche apportate all'Ufficio di Presidenza e/o a Componenti del CE e/o alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale. Si ribadisce che tale procedura si applicherà solo in caso di modifiche della modulistica dello studio

(modulo di consenso informato, informativa per il medico curante, contratto dell'assicurazione e della convenzione);

- o *sospeso* e, dunque, rinviato allo sperimentatore/Promotore con la richiesta di rilevanti adeguamenti; lo studio sarà ripresentato alla prima seduta utile del CE per la discussione degli adeguamenti (preferibilmente relazionati dal precedente relatore dello studio) dopo che gli adeguamenti siano stati fatti pervenire alla Segreteria Tecnico-Scientifica di competenza;
- o *non favorevole/non accettazione del parere unico*.

La suddetta terminologia sarà adottata anche per tutte le altre tipologie di studio.

Art. 19.1 Partecipazione a VHP (Voluntary Harmonization Procedure)

Il Regolamento n. 536/2014 (Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 16 Aprile 2014), sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, abroga la direttiva 2001/20/CE e introduce una semplificazione delle procedure per la valutazione degli studi clinici che ne prevede l'integrazione a livello europeo sotto l'azione di coordinamento da parte di una singola autorità competente nazionale.

Per favorire l'adeguamento a tale modello e testare la valutazione armonizzata dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'UE, gli Stati europei hanno avviato il progetto pilota "Voluntary Harmonization Procedure" (VHP) (vedi "Linea guida sulle modalità operative del progetto ad uso dei Comitati Etici e degli Sponsor che vogliono aderire al progetto pilota. Versione 1.0")

La richiesta di partecipare a una VHP è inoltrata alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale che la comunica al Presidente del CE. Si procede identificando i componenti clinici che per competenza dovranno partecipare alla valutazione della sperimentazione proposta a cui la Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale chiede la disponibilità a tale valutazione unitamente a quella degli altri componenti che costituiscono il "nucleo fisso" di valutazione della VHP (Presidente, Vicepresidente, Biostatistico, Bioeticista, Farmacologo, Farmacista della Struttura interessata, Direttore Sanitario della Struttura interessata) e di altri componenti che possono essere individuati per l'occasione (Esperto in materia legale, ad esempio).

Ottenuta la disponibilità, la Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale comunica l'accettazione della partecipazione della VHP al richiedente avvisando contestualmente tutti i componenti del CE che possono aggiungersi al nucleo di valutazione.

La documentazione per l'espletamento della VHP sarà caricata sul sito del CE in corrispondenza di una seduta appositamente dedicata alla VHP a cui tutti i componenti potranno accedere.

I componenti partecipanti alla VHP dovranno compilare i documenti appositamente allestiti per le specifiche competenze e inviarli alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale che provvederà all'allestimento del documento finale da trasmettere al richiedente la partecipazione del CE.

Nel caso in cui, come di norma, sia attivato più di un componente clinico è opportuno che tali componenti compilino congiuntamente e in accordo il loro documento relativo; in caso di parere discordanti si dovrà addivenire ad una formulazione unica con l'eventuale coinvolgimento del presidente. Si tenga conto che è opportuno che siano segnalate importanti criticità in modo che siano tempestivamente individuate e risolte.

Il documento finale allestito dalla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale sarà caricato sul portale e, compatibilmente con l'osservanza delle tempistiche molto ristrette in questo ambito, i vari componenti avranno la possibilità di far pervenire dei commenti alla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale che potranno essere recepiti e integrati per costituire il documento finale da trasmettere al richiedente la partecipazione del CE.

Comunque, in ogni caso tutti i componenti del CE dovranno approvare il documento finale, o nel corso di una usuale seduta del CE se si rientra nelle tempistiche previste, o nel corso di una seduta telematica, inviando il proprio parere via mail in risposta all'e-mail di richiesta del parere inviata dalla Segreteria Tecnico-Scientifica. Le email devono essere inviate in risposta con tutti i componenti in CC entro i tempi indicati dalla Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale. In alternativa, si potrà prevedere l'espressione del parere mediante il portale informatico del CE.

Si deve considerare che il CE può partecipare alla VHP come CE unico e in tal caso l'interazione avverrà con AIFA che inoltrerà il documento al Promotore dello studio per poi comunicare al CE le risposte del Promotore/sponsor.

La partecipazione come CE principale con altri CE collaboranti comporterà la valutazione dei commenti pervenuti da parte dei CE in fase di allestimento del documento finale. Sempre tenendo conto delle ristrette tempistiche, si può prevedere che i commenti dei CE periferici potranno anche essere discussi con chi li ha effettuati.

Anche in questo caso il CE farà pervenire ad AIFA il documento finale a cui seguiranno i commenti da parte del Promotore dello studio. Un ulteriore aggravio è costituito dal dover comunicare le risposte agli altri CE partecipanti e dal dover allestire il documento di risposta tenendo conto dei loro commenti, sempre nell'arco di tempistiche molto ristrette.

Inoltre, il CE potrà partecipare alla VHP come CE collaboratore di un CE. In questo caso i tempi saranno ulteriormente ristretti. Comunque, la procedura di allestire un documento finale approvato dal CE mediante una seduta usuale o telematica prima di inviarlo al CE principale non cambia.

Infine, dovrà essere espresso il parere definitivo sullo studio come atto finale della VHP.

Tale parere sarà espresso o nel corso di una usuale seduta del CE se si rientra nelle tempistiche previste o nel corso di una seduta telematica inviando il proprio parere per email alla email di richiesta del parere inviata dalla Segreteria Tecnico-Scientifica. Le email devono essere inviate in risposta con tutti i componenti in CC entro i tempi indicati dalla Segreteria Tecnico-Scientifica. In alternativa, si potrà prevedere l'espressione mediante il portale informatico del CE.

La Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale redigerà un verbale dell'intero processo della VHP e delle varie approvazioni dei documenti e del parere finale espresso per lo studio in VHP.

Art. 20

Contenuti del parere del Comitato Etico

Per le sperimentazioni cliniche su prodotto medicinale per uso umano il contenuto del parere risponde a quanto richiesto dal DM 21 dicembre 2007, GU n. 53 del 3 marzo 2008 e successive integrazioni e modifiche.

Per tutti i progetti di ricerca che non rientrino nella categoria sopra indicata, nel parere del CE sono riportate (ove applicabili) le seguenti informazioni:

1. l'indicazione del CE che emette il parere;
2. il nome del Presidente del CE o di chi ha presieduto la seduta del CE che ha deliberato;
3. il nome dei Componenti presenti alla seduta del CE in cui si è formulato il parere;
4. il titolo del progetto di ricerca che è stato esaminato;
5. il numero di identificazione e/o la data del protocollo a cui si riferisce il parere;
6. la data e/o la versione della scheda informativa, del modulo di consenso informato esaminati e di tutta la modulistica allegata;
7. l'elenco di tutti gli altri documenti esaminati con il rispettivo numero di identificazione;
8. la formulazione della decisione raggiunta secondo le locuzioni di cui all'Articolo 19;
9. prescrizioni, raccomandazioni, osservazioni a completamento del parere del CE, corredate dalla loro motivazione; in particolare, nel caso delle prescrizioni, il CE specifica i requisiti obbligatori affinché si possa esprimere il parere;
10. data, luogo di emissione del parere e firma del Presidente del CE.

Per tutti gli studi per i quali viene espresso parere, il CE formula le seguenti richieste:

- a. di essere informato per iscritto dallo sperimentatore/*Promotore* dell'inizio e della fine della sperimentazione, come pure della sua eventuale sospensione anticipata con la relativa indicazione dei motivi;
- b. di essere informato di ogni successivo emendamento al protocollo, degli eventi avversi seri o inattesi, insorti nel corso dello studio, di ogni elemento che potrebbe influire sulla sicurezza dei partecipanti allo studio o sul proseguimento dello studio;
- c. che non vi siano deviazioni dal protocollo, né modifiche, senza che il CE abbia espresso

per iscritto parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario di fronte ad un rischio immediato per i partecipanti allo studio o quando le modifiche riguardino esclusivamente aspetti marginali e sempre secondo quanto prescritto dalla normativa vigente;

- d. che lo sperimentatore invii entro il 31 dicembre di ogni anno e, comunque, su richiesta del CE, una relazione scritta sullo stato di avanzamento dello studio secondo modello in allegato V.

Art. 21

Finanziamento per gli studi e aspetti economici per gli sperimentatori

Il Comitato Etico verifica la copertura economica per l'effettuazione degli studi riportata nella modulistica inerente al giudizio di fattibilità.

Nel caso di coperture economiche insufficienti o mancanti, il CE, in caso di parere favorevole allo studio, segnala alla Direzione Aziendale della Struttura Afferente interessata la necessità di reperire i finanziamenti necessari.

Inoltre gli eventuali compensi allo sperimentatore ed al personale coinvolto devono essere contemplati in accordo con quanto regolamentato dalle singole Direzioni Aziendali delle Strutture Afferenti al CE.

21.1. Rapporto convenzionale per la sperimentazione clinica o uno studio profit

Ai sensi del Decreto Regionale 1818 del 6 marzo 2012, a partire dal 1/4/2012, tutti i Promotori commerciali che intendono svolgere sperimentazioni cliniche presso le Strutture Afferenti al Comitato Etico Milano Area 3 dovranno utilizzare lo schema di contratto di cui all'Allegato 1 del suddetto decreto.

Si sottolinea che il Promotore si impegna a fornire direttamente e gratuitamente alle Strutture Afferenti al CE i farmaci/dispositivi e altro prodotto in sperimentazione nonché il materiale necessario per la preparazione in studio e l'eventuale placebo.

Eventuali farmaci non oggetto di sperimentazione ma necessari alla conduzione della stessa, secondo quanto previsto dal D.M. 21.12.2007 (Allegato 1, punto 3), dovranno essere a carico del Promotore.

In caso di indagini cliniche con dispositivi medici recanti il marchio CE che non siano già stati acquisiti nel rispetto delle ordinarie procedure di fornitura beni, le spese ulteriori rispetto alla usuale pratica clinica sono a carico del promotore dello studio.

Tutti i dati privi di elementi identificativi e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà del Promotore, al quale vengono trasferiti in virtù della Convenzione in atto.

La proprietà del Promotore riguarderà pertanto tutti i dati scientifici ma non i dati personali del paziente. Eventuali risultati suscettibili di brevetto, derivanti direttamente dalla Sperimentazione, saranno di proprietà del Promotore nel rispetto della normativa vigente. E' consentita la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione agli sperimentatori che vi abbiano preso parte fermo restando le procedure di verifica delle condizioni pattuite con il Promotore.

Lo sperimentatore conserva il diritto di pubblicare il risultato della sperimentazione nel rispetto delle disposizioni vigenti, previo consenso del Promotore, fatti salvi i diritti di proprietà intellettuale. L'eventuale diniego alla pubblicazione deve essere adeguatamente motivato.

21.2 Sulla Proprietà dei dati e proprietà intellettuale

A questo proposito si fa riferimento al punto 7.3 dell'ART. 7 – Dati Scientifici: Segretezza, Proprietà, Risultati e Politica di Pubblicazione dell' Allegato 1 del Decreto Regionale 1818 del 6 marzo 2012 e alla regolamentazione specifica predisposta dalle Strutture afferenti.

Si ritiene comunque opportuno sottolineare i seguenti punti:

- 1-Il *Promotore/CRO* accede ai dati riportati nella scheda di registrazione della sperimentazione clinica (Clinical Record Form) e/o al suo formato elettronico; nel corso delle visite di monitoraggio dello studio, particolari figure professionali (Clinical Research Assistant, CRA con compiti ben specifici) dipendenti dallo sponsor o dalla CRO potranno controllare la validità dei

dati riportati nella CRF (o nel suo equivalente informatico) facendo riferimento ai dati primitivi "source data" riportati nella cartella clinica del paziente arruolato in uno studio che preveda la degenza ospedaliera e/o la degenza in day-hospital e/o l'osservazione ambulatoriale. A tal fine, le suddette figure professionali potranno avere accesso alle suddette cartelle ospedaliere.

2-Lo Sperimentatore Principale non deve presentare dati parziali di uno studio sperimentale o osservazionale multicentrico con procedure contrarie ad una corretta pratica scientifica.

3-Lo Sperimentatore Principale deve far pervenire al *Promotore/CRO* eventuali manoscritti originati dallo studio previamente e non previamente concordati con il *Promotore/CRO*, prima della loro sottomissione formale ad un giornale scientifico. Il *Promotore/CRO* può presentare i propri dubbi sulla validità scientifica del manoscritto e chiedere di concordare i tempi di diffusione, ma non può avere alcun diritto assoluto di veto alla sottomissione del manoscritto, a meno di particolari situazioni in cui possa dimostrare la non validità scientifica di quanto riportato nel manoscritto in questione. In quest'ultimo caso, il CE a cui afferisce il centro in cui opera lo Sperimentatore Principale sarà richiesto di esprimere un parere vincolante sulla possibile pubblicazione del manoscritto redatto.

21.3 Interruzione o modifiche rilevanti di una sperimentazione o di uno studio profit

L'arruolamento di pazienti per una sperimentazione clinica impegna la Struttura Afferente al CE a perseguire lo scopo della sperimentazione con tutti i partecipanti allo studio coinvolti.

L'interruzione di una sperimentazione in corso per motivi economici e/o commerciali configura una violazione dei principi della Dichiarazione di Helsinki.

Le Strutture Afferenti a questo CE si riservano di rivalersi a norma di Legge contro qualsiasi determinazione di terzi che possa interferire con il rapporto fiduciario con i propri pazienti.

Art. 22

Termini per la comunicazione del parere

Il CE, tramite la Segreteria Tecnico-Scientifica Centrale, comunica ai proponenti i pareri unici e l'accettazione o meno di pareri unici formulati dal CE dei centri coordinatori, nel più breve tempo possibile, secondo le modalità previste dalla normativa vigente.

Analoga attenzione alla speditezza dell'attività nella piena osservanza della normativa vigente sarà applicata all'emissione delle altre tipologie di pareri.

Qualora la normativa vigente non contempli delle specifiche tempistiche il ce si attiverà per espletare la pratica entro 30 giorni dalla ricezione della richiesta.

Art. 23

Monitoraggio

Ciascun protocollo è sottoposto a monitoraggio del CE durante l'effettuazione della sperimentazione e, comunque, nel caso di:

1. eventi avversi seri e inaspettati (SUSAR/USADE) e provvedimenti presi da autorità regolatorie, sperimentatori e Promotore;
2. ogni evento o nuova informazione che possa avere effetti sul rapporto rischio/beneficio dei farmaci o sulle procedure dello studio;
3. sperimentazione con caratteristiche tali per cui è necessario avere informazioni dopo il trattamento dei primi pazienti.

Art. 24

Consultazione durante la sperimentazione

Il CE o l'Ufficio di Presidenza o un componente designato dall'Ufficio di Presidenza sono a disposizione per fornire pareri richiesti dallo Sperimentatore o da aventi titolo (Direzione Aziendale e/o Sanitaria, Associazioni di pazienti, ad esempio) nel corso di uno studio.

Art. 25

Interruzione dello studio

Il CE può annullare/sospendere una qualsiasi precedente approvazione laddove venga a conoscenza (dallo Sperimentatore/*Promotore* o da altre fonti) di elementi che potrebbero pregiudicare la sicurezza, il benessere e/o i diritti dei partecipanti allo studio.

Art. 26 Sanzioni

Il CE non ha per sua natura il compito di comminare sanzioni, non avendo finalità ispettiva sulle sperimentazioni che ha approvato, ma di monitoraggio delle stesse.

Tuttavia, nel caso in cui il CE venga a conoscenza che le proprie prescrizioni, subordinatamente alle quali ha espresso parere favorevole, non sono state ottemperate dallo Sperimentatore/*Promotore* può segnalare il fatto all'autorità che ha istituito il CE e, se del caso, all'Ordine dei Medici o ad altra organizzazione professionale. Nei casi suddetti, il CE comunica allo Sperimentatore la revoca o la sospensione del parere favorevole espresso in precedenza. Ciò può applicarsi anche nel caso di non ottemperanza da parte dello Sperimentatore a fornire le comunicazioni e i rapporti periodici richiesti.

Art. 27 Archiviazione della documentazione

Tutta la documentazione presentata al CE nonché tutta la corrispondenza relativa all'attività del CE è archiviata secondo le procedure descritte dal documento "Gestione Archivio Comitato Etico Milano Area 3" del 7 marzo 2016.

In particolare, tale archiviazione riguarda:

1. l'atto costitutivo, i documenti storici e le procedure operative del CE;
2. l'elenco e il *curriculum vitae* di tutti i membri del CE - attuali e succedutisi - con qualifica, l'istituzione di appartenenza e l'autorizzazione dell'Ente di appartenenza;
3. una registrazione di tutte le entrate e le uscite del CE, inclusi i compensi ed i rimborsi corrisposti ai membri del CE;
4. il registro dei pareri emessi;
5. la modulistica preparata dal CE per l'ottimizzazione del lavoro del CE stesso;
6. tutta la documentazione inviata dai richiedenti il parere;
7. tutta la corrispondenza del CE con i suoi Componenti, con i richiedenti il parere o con altre parti interessate;
8. l'agenda di tutte le riunioni del CE;
9. i verbali di tutte le riunioni del CE;
10. copia di tutti i pareri emessi;
11. tutta la documentazione e le comunicazioni relative al monitoraggio, inclusi i rapporti periodici e quello finale dello Sperimentatore;
12. la documentazione relativa all'inizio, alla fine e alle interruzioni anticipate degli studi con le relative motivazioni.

Art. 28 Accesso alla documentazione

Tutta la documentazione inerente l'attività del CE è disponibile su motivata richiesta delle autorità regolatorie. Il CE, a seguito di una specifica richiesta pervenuta ad hoc, si riserva di valutare la possibilità che altri soggetti possano accedere alla documentazione e di decidere in base alla motivazione di tale richiesta.

L'accesso è subordinato all'accettazione del vincolo di confidenzialità per le eventuali informazioni riservate non pubblicamente disponibili.

Art. 29 Revisione degli allegati

| | |
|----------------------------------------------|--------------------------|
| Regolamento del Comitato Etico Milano Area 3 | Rev. n° 4 del 18.07.2019 |
| | Pagina 22 di 25 |

Gli Allegati al Regolamento sono suscettibili di revisione periodica da parte del CE stesso o da commissione appositamente nominata.

I singoli Componenti del CE o le Direzioni Aziendali e/o Sanitarie delle Strutture Afferenti al CE possono proporre la revisione degli Allegati, formulandone richiesta motivata scritta da sottoporre all'approvazione del CE nella prima riunione utile.

Per l'approvazione di tali revisioni valgono le procedure generali previste per l'emissione dei pareri. Ogni nuova versione degli Allegati sarà inviata ai vari componenti per eventuali osservazioni; la versione definitiva sarà approvata nel corso della prima riunione utile e sarà contrassegnata dalla data di approvazione.

Art. 30 Trasparenza

Il presente regolamento e relativi allegati, nonché la composizione, le date delle riunioni e le tariffe del CE sono resi pubblici.

Art. 31 Allegati

- I Normative vigenti che disciplinano l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici (punto A).
Normative vigenti e Linee guida che disciplinano lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche, degli studi osservazionali, degli studi con dispositivi e di tutte le altre tipologie di studi che non rientrano nelle categorie precedenti (punti B e C).
Normative vigenti sul consenso informato e la protezione dei dati personali (punto D)
Normative vigenti per la conservazione dei materiali biologici (biobanche) (punto E)
- II Oneri di funzionamento del CE e della Segreteria Tecnico Scientifica Centrale e delle Modalità di versamento degli Oneri di funzionamento del CE e della Segreteria Tecnico Scientifica, unitamente alle Coordinate Bancarie.
- III Indicazioni sulla stesura del consenso informato.
- IV Indicazioni per l'inoltro e la gestione dei campioni sperimentali.
- V Indicazione per la conservazione dei campioni biologici.
- VI Modello per la comunicazione dello stato di avanzamento dello studio.
- VII Modelli per la richiesta dello Sperimentatore locale e del Direttore della Struttura Complessa (o Unità operativa) di parere per un nuovo studio:
 - a. Sperimentazioni con promotori commerciali
 - b. Sperimentazioni con promotori non commerciali
 - c. Sperimentazioni aventi come promotore uno degli enti afferenti al CE Mi.A.3
(Tali moduli potranno essere integrati con informazioni centro-specifiche, in accordo ai regolamenti aziendali degli Enti afferenti)
- VIII Moduli per richiesta di uso farmaco come "expanded access" ai sensi del DM 7 settembre 2017:
 - a. Dichiarazione di assunzione di responsabilità
 - b. Richiesta di parere
- IX Modelli per la richiesta dello Sperimentatore locale e del Direttore della Struttura Complessa (o Unità operativa) di parere ad un emendamento per uno studio già approvato.
- X Elenco dei Componenti del Comitato Etico.

7. Definizioni e abbreviazioni rilevanti

- 1. CE: Comitato Etico
- 2. CE Mi.A.3: Comitato Etico Milano AREA 3
- 3. Sperimentazione Clinica: si intende ogni sperimentazione su esseri umani finalizzata ad identificare o verificare gli effetti clinici, di uno o più medicinali o di procedure terapeutiche

- non farmacologiche (es. intervento chirurgico, protocollo di radioterapia, dispositivi medici, ecc.) in sperimentazione e/o ad identificarne ogni reazione avversa.
4. Sperimentazione Clinica Multicentrica: è uno studio clinico effettuato seguendo un unico protocollo in più centri e quindi condotto da più Sperimentatori.
 5. Protocollo: documento che descrive l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione di uno studio.
 6. Emendamento al Protocollo: è la descrizione scritta di una o più modifiche apportate ad un Protocollo o un chiarimento formale allo stesso. Una volta approvato l'emendamento è parte integrante del Protocollo cui si riferisce.
 7. Scheda Raccolta Dati (Case Record Forms CRF): documento su supporto cartaceo, ottico o elettronico per registrare tutte le informazioni richieste dal Protocollo relativamente a ciascun partecipante allo studio.
 8. GCP, Good Clinical Practice (Norme di Buona Pratica Clinica): recepite come "Linee guida per avviare la sperimentazione" con D.M. del 15 luglio 1997 e successivi aggiornamenti e decreti (D.L. 24/6/2003, n. 211 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso clinico", G.U: n. 184 del 9/8/20063). Si tratta di uno standard internazionale di etica e qualità scientifica cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi ed i rapporti relativi agli studi che coinvolgono esseri umani: "Good Clinical Practice: Consolidated Guideline (CPMP/ICH/135/95)". L'aderenza a questi standard garantisce che i dati ed i risultati riportati siano attendibili ed accurati e che siano tutelati i diritti, l'integrità, la riservatezza e la sicurezza del benessere degli esseri umani partecipanti allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla dichiarazione di Helsinki.
 9. Sperimentatore: è la persona responsabile della conduzione dello studio clinico. Se uno studio viene condotto da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito "Sperimentatore principale" mentre Co-Sperimentatore è ogni singolo membro del team di ricerca clinica, designato e supervisionato dallo sperimentatore Principale, per eseguire le attività cliniche previste dal Protocollo dello studio.
 10. Promotore della Sperimentazione (Sponsor): è un individuo, società, istituzione od organismo che, sotto la propria responsabilità, promuove l'inizio, gestisce e/o finanzia uno studio clinico.
 11. Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO) è un'organizzazione esterna cui lo Sponsor delega con contratto scritto una o più responsabilità, mansioni o funzioni dello Sponsor stesso relative ad uno studio clinico.
 12. Eventi avversi (traduzione da ICH E 6)
 1. Evento Avverso (AE): qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un essere umano coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale o utilizzato un dispositivo medico, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento.
 2. Reazione Avversa (Adverse Drug Reaction-ADR): qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata.
 3. Evento Avverso Serio (SAE Serious Adverse Event): qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un essere umano coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale o è stato utilizzato un dispositivo medico, e che non ha necessariamente un rapporto causale con il trattamento.
 4. Reazione Avversa Seria (SAR Serious Adverse Reaction si intende reazione dannosa e indesiderata a un medicinale assunto, che, a prescindere dalla dose somministrata, sia fatale o metta in pericolo la vita di un essere umano, richieda il ricovero in Ospedale oppure il suo prolungamento, determini invalidità o incapacità persistente o significativa, comporti un'anomalia congenita/un difetto alla nascita.
 5. Sospetta Inaspettata Reazione Avversa Seria (SUSAR: Suspected Unexplained Serious Adverse Reaction): ogni Sospetta Reazione Avversa correlata ad un IMP (farmaco oggetto di studio e farmaco di confronto) e che sia nel contempo Inattesa e Seria (grave), deve essere segnalata dal Promotore al Ministero della Salute, più precisamente all'AIFA, nonché ai Comitati Etici interessati con procedura d'urgenza, secondo i criteri stabiliti dal D. Lgs. 211/2003, art.17. Ogni evento avverso correlato all'utilizzo di un Dispositivo

Medico che sia nel contempo inaspettato e serio/grave (USADE: Un anticipated Serious Adverse Device Effect) deve essere segnalato dal Promotore al Ministero della Salute e ai Comitati Etici interessati con procedura d'urgenza (Meddev 2.7/3 Appendix- Reporting Form). È altresì obbligo dello sperimentatore la segnalazione dell'evento avverso al Ministero della Salute in ottemperanza alla direttiva 2007/47/CEE.

6. La notifica degli eventi avversi deve essere effettuata in accordo alle disposizioni vigenti.
13. Ispezione: si intende l'effettuazione, da parte del Ministero della Salute e/o di AIFA e/o delle Autorità Regolatorie di altri Stati, di un controllo ufficiale di documenti, strutture, registrazioni e ogni altra risorsa considerata dall'autorità stessa collegata allo studio clinico. L'ispezione potrà avere luogo nel centro di sperimentazione, presso le strutture dello Sponsor e/o della CRO, oppure in qualsiasi altra sede giudicata appropriata da tali Autorità.
14. SAP: acronimo per Statistical Analysis Plan. Usualmente è presente in modo molto dettagliato in ogni protocollo di ricerca, ma può essere anche successivamente formulato, in accordo alla ICH E9 "Statistical Principles for Clinical Trials" (*Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials -CPMP/ICH/363/96-*). È evidente che in quest'ultimo caso si creano delle particolari problematiche al CE che in fase di approvazione o meno di uno studio deve rilasciare una specie di "approvazione in bianco" e, d'altro canto, non è neppure possibile pensare di poter rilasciare una autorizzazione a posteriori dopo aver ricevuto il SAP opportunamente completato. Si può ritenere, in linea di massima, che il SAP compilato "a posteriori" da esperti e, spesso, con la partecipazione di statistici indipendenti dallo sponsor sia "a priori" da considerarsi sostanzialmente ineccepibile per validità metodologica-scientifica e, quindi, approvabile "alla cieca".

8. Validità

Il presente regolamento è valido dalla data della seduta del CE in cui è stato approvato fino a nuova revisione.

9. Rinvio

Per quanto non espressamente disciplinato dal presente regolamento, si applicano le disposizioni della normativa vigente.

