


| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

| REDATTO | Nome | Data | Firma |
|----------------------------------------------------|--------------------|------------|-------|
| <i>Coordinatore Segreteria Tecnico Scientifica</i> | Maria Carmela Leo | 22/10/2019 | |
| <i>Membro Segreteria Tecnico Scientifica</i> | Martina Falconi | 22/10/2019 | |
| VERIFICATO | Nome | Data | Firma |
| <i>Quality Assurance</i> | Stefania Gianassi | 22/11/2019 | |
| APPROVATO | Nome | Data | Firma |
| <i>Presidente Comitato Etico Pediatrico</i> | Alessandro Mugelli | 22/11/2019 | |

| | |
|----------------------------------|------------|
| Data di entrata in vigore | 25/11/2019 |
| Valida fino a | 25/11/2022 |

STORIA DELLE REVISIONI

| Numero | Data | Descrizione |
|--------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | 30/06/2016 | Prima emissione della procedura |
| 1 | 22/01/2018 | Aggiornamento generale della procedura |
| 2 | 15/06/2018 | Aggiornamento della procedura per aggiunta del paragrafo 5.5 e modifiche al paragrafo 5.1.4 |
| 3 | 27/12/2018 | Aggiornamento procedura per utilizzo nuovo template della Joint Commission; eliminazione del vecchio paragrafo valutazione di un case report e stesura di una procedura ad hoc |
| 4 | 22/10/2019 | Aggiornamento generale della procedura |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

INDICE

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. POLICY | 3 |
| 2. SCOPO..... | 3 |
| 3. CAMPO DI APPLICAZIONE | 3 |
| 4. RESPONSABILITÀ..... | 4 |
| 5. DEFINIZIONI..... | 5 |
| 6. MODALITÀ OPERATIVE..... | 7 |
| 6.1 VALUTAZIONE DI UNO STUDIO CLINICO E DI UN EMENDAMENTO SOSTANZIALE... 7 | |
| 6.1.1 Ricezione della Documentazione..... | 7 |
| 6.1.2 Verifica versamento Oneri Fissi..... | 7 |
| 6.1.3 Fase Istruttoria..... | 8 |
| 6.1.4 Redazione della Scheda Istruttoria..... | 8 |
| 6.1.5 Redazione dell'Ordine del Giorno (OdG) e convocazione di una riunione | 9 |
| 6.1.6 Valutazione degli aspetti etico-scientifici da parte del CEP | 10 |
| 6.1.7 Valutazione della Dichiarazione sul Conflitto di Interessi dello sperimentatore..... | 12 |
| 6.1.8 Redazione e rilascio parere ai richiedenti..... | 13 |
| 6.1.9 Ricezione del provvedimento autorizzativo aziendale | 14 |
| 6.2 VALUTAZIONE DI UN EMENDAMENTO NON SOSTANZIALE..... | 14 |
| 6.3 GESTIONE DELLE NOTIFICHE DI SICUREZZA | 15 |
| 6.4 VALUTAZIONE DELL'USO TERAPEUTICO DI MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA..... | 15 |
| 6.5 CONDUZIONE DELLA REVISIONE DEGLI STUDI..... | 16 |
| 6.6 RIESAME ANNUALE | 17 |
| 6.6.1 Riesame Annuale degli studi | 17 |
| 6.6.2 Riesame annuale dell'attività del CEP..... | 17 |
| 6.7 CONSULENZA PER STUDI MISTI | 18 |
| 7. APPARECCHIATURE E MATERIALI..... | 18 |
| 8. ARCHIVIAZIONE..... | 18 |
| 9. ALLEGATI..... | 18 |
| 10. RIFERIMENTI | 19 |
| 11. JCI STANDARD..... | 20 |
| ELENCO ABBREVIAZIONI | 20 |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

1. POLICY

La valutazione di ogni tipo di ricerca clinica in ambito sanitario è responsabilità di un Comitato Etico, organismo indipendente e multidisciplinare, che è il garante della tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere di tutti i soggetti coinvolti in uno studio clinico. Il Comitato è responsabile della scientificità e dell’attendibilità dei dati di una ricerca attraverso la revisione continua dei metodi e dei materiali utilizzati.

L’attività di un Comitato etico è vincolata dai principi etici e scientifici internazionali sanciti nella Dichiarazione di Helsinki del 1964, nella Convenzione di Oviedo del 1997 e nelle Good Clinical Practice (ICH E6 R2). Costituiscono un riferimento, ove applicabile, anche le raccomandazioni del Comitato Nazionale per la Bioetica (istituito con Decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri del 28/03/1990).

2. SCOPO

Questa SOP descrive le modalità di gestione e valutazione degli studi clinici da parte del Comitato Etico Pediatrico (CEP) della Regione Toscana e della sua Segreteria Tecnico-Scientifica (STS), con particolare attenzione alla salvaguardia del benessere della popolazione pediatrica.

Il CEP è stato istituito con DGRT n° 418 del 3 giugno 2013, ai sensi del Decreto Ministeriale 08 febbraio 2013 “Criteri per la composizione dei comitati etici per la sperimentazione clinica e per il loro funzionamento”, come stabilito dal comma 11 della Legge 189/2012.

Per lo svolgimento delle sue funzioni il CEP è supportato da una Segreteria Tecnico-Scientifica, composta da personale sanitario e non sanitario, specificamente qualificato e multidisciplinare, ubicato presso l’AOU Meyer. Il CEP e la sua STS rispettano quanto disposto dal Regolamento Regionale (Delibera N° 950 del 03-11-2014).


Il CEP è accreditato dall’AIFA ed è inserito nelle anagrafiche dell’Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC).

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Questa SOP si applica alle seguenti ricerche cliniche:

- ✓ Sperimentazioni farmacologiche (clinical trial);
- ✓ Indagini cliniche di dispositivi medici e diagnostici in vitro;
- ✓ Sperimentazioni su altri interventi (procedure medico-chirurgiche, integratori alimentari, ed altro);
- ✓ Procedura/e che implica/no l’uso di tessuti umani a scopo scientifico;
- ✓ Protocolli che prevedono l’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica;
- ✓ Studi osservazionali con farmaci o con altri prodotti/sostanze e/o procedure medico/chirurgiche;
- ✓ Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta;
- ✓ Studi definiti a “scopo di tesi”.

Si applica inoltre a qualsiasi emendamento e notifica riguardante queste ricerche.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

4. RESPONSABILITÀ

| Figura che svolge l'attività Descrizione delle attività | Promotore | PI | STS | CEP |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|----|-----|-----|
| Valutazione di uno Studio Clinico e di un Emendamento Sostanziale | | | | |
| Ricezione della Documentazione e verifica versamento oneri fissi | C | C | R | I |
| Fase istruttoria e redazione della scheda istruttoria | I | I | R | C |
| Redazione dell'OdG e convocazione di una riunione | I | I | R | C |
| Valutazione degli aspetti etico-scientifici da parte del CEP | I | I | C | R |
| Valutazione della Dichiarazione sul CoI del PI | I | I | C | R |
| Redazione e rilascio parere ai richiedenti | C | C | R | C |
| Ricezione del provvedimento autorizzativo aziendale | I | R | I | C |
| Valutazione di un Emendamento NON Sostanziale | | | | |
| Ricezione della documentazione | C | C | R | I |
| Valutazione e presa d'atto del CEP | I | I | C | R |
| Gestione delle notifiche di sicurezza | | | | |
| Ricezione della documentazione | C | C | R | I |
| Valutazione e presa d'atto del CEP | I | I | C | R |
| Valutazione uso terapeutico | | | | |
| Ricezione della documentazione | C | C | R | I |
| Valutazione | I | I | C | R |
| Conduzione della revisione degli studi | | | | |
| Richiesta compilazione piano di revisione | I | C | R | I |
| Valutazione dei piani | I | I | C | R |
| Riesame Annuale | | | | |
| Degli Studi | I | I | R | C |
| Dell'attività del CEP | - | - | R | C |
| Consulenza per Studi Misti | | | | |
| Ricezione e valutazione documenti | - | - | R | I |
| <i>R: Responsabile C: Coinvolto I: Informato</i> | | | | |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

5. DEFINIZIONI

Comitato etico: 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.

Consenso Informato: decisione di un soggetto candidato 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 un'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.

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. Un AE può quindi essere un qualsiasi segno (compreso un risultato anomalo di laboratorio), sfavorevole o non voluto, sintomo oppure una malattia associata all'impiego del prodotto medicinale (in sperimentazione) per coincidenza temporale, sia essa correlata o meno al prodotto medicinale (in sperimentazione).

Evento avverso serio o reazione avversa seria: qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose:

- ha esito nella morte
- mette in pericolo la vita del soggetto
- richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale
- determina invalidità o incapacità gravi o prolungate
- comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.
- altro importante evento clinico.

Un evento avverso/reazione avversa non grave è un AE/ADR che non soddisfa i criteri sopracitati. L'errore terapeutico o il sovradosaggio, le gravidanze e gli utilizzi al di fuori di quanto previsto dal protocollo, compreso il cattivo uso o l'abuso del medicinale, sono soggetti all'obbligo di segnalazione come reazioni avverse.

Emendamento: qualsiasi modifica o integrazione che viene fatta dal promotore ai documenti e alle procedure approvate dal Comitato Etico, dopo il rilascio del parere favorevole. Gli emendamenti possono essere classificati in *sostanziali* o *non sostanziali*. Gli emendamenti allo studio vengono classificati come *sostanziali*, quando si ritiene che possano avere un impatto significativo su uno o più dei seguenti aspetti:

- la sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti e gli aspetti etici della sperimentazione;
- il valore scientifico dello studio;
- la conduzione o la gestione dello studio;
- la qualità o la sicurezza dell'eventuale prodotto in sperimentazione (IMP) utilizzato nello studio.

Gli emendamenti sostanziali devono essere comunicati alle Autorità Competenti e ai Comitati Etici, mentre quelli non sostanziali devono essere notificati ai soli Comitati Etici.

Investigator's Brochure / Dossier per lo Sperimentatore: raccolta di dati clinici e non clinici sul prodotto sperimentale, pertinenti per lo studio nell'uomo.

Medicinale sperimentale: 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

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

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.

Promotore (Sponsor): una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

Protocollo: documento in cui vengono descritti l’obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l’organizzazione di uno studio clinico. Il termine “protocollo” comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso.

Principal Investigator/Co-investigator: Un medico, un odontoiatra, un professionista sanitario qualificato a svolgere studi clinici e responsabile della sua gestione in uno specifico centro sanitario. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito “sperimentatore principale”.

Prodotto sperimentale: qualsiasi sostanza che sia essa farmaco, dispositivo, integratore alimentare, alimenti, etc. che è oggetto di studio e per la quale si vuole dimostrarne qualità, sicurezza ed efficacia.

Profit: si dice di uno studio il cui promotore abbia una finalità di lucro.

Non-profit: si dice di uno studio presentato non avente finalità di lucro industriali ma finalizzato al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell’assistenza sanitaria.

Reazione avversa: Tutte le risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale correlate ad un qualsiasi dosaggio devono essere considerate reazioni avverse da farmaci. Per “risposte ad un prodotto medicinale” si intende che vi sia almeno una possibilità ragionevole di una correlazione causale tra un prodotto medicinale e un evento avverso, cioè che tale correlazione non possa essere esclusa.

Reazione avversa inattesa: Reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nell’Investigator Brochure se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Sperimentazione clinica: 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. 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.

Sperimentazione non interventistica (studio osservazionale): Uno studio nel quale 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 clinica è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi, monitoraggio e cura rispetto a quanto previsto dalla normale pratica clinica. Gli studi osservazionali sono indicati in base alla tipologia in: coorte, caso-controllo, trasversali.

Studio a “scopo di tesi”: Studi progettati e condotti per la presentazione finale di un percorso di studio universitario/master/percorsi di formazione superiore. Questi studi sono trattati come studi osservazionali o di intervento in base al tipo di protocollo presentato.

Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (uso c.d. compassionevole): Secondo il Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017, si intende la fornitura a titolo gratuito da parte dell’Azienda farmaceutica di medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica, oppure medicinali provvisti dell’autorizzazione all’immissione in commercio ma usati per indicazioni diverse da quelle autorizzate, o medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

6. MODALITÀ OPERATIVE

6.1 VALUTAZIONE DI UNO STUDIO CLINICO E DI UN EMENDAMENTO SOSTANZIALE

6.1.1 Ricezione della Documentazione

La documentazione di uno studio clinico (richiesta iniziale o emendamento ad uno studio già valutato) viene recapitata presso la Segreteria Tecnico-Scientifica (STS) del CEP, secondo le modalità specificate nell'Allegato 6 SOP/CEP/001.

La STS provvede a salvare la copia elettronica dei documenti di ciascuna richiesta di valutazione di studio o di emendamento sia in un'apposita cartella su uno specifico server sia all'interno di una piattaforma online regionale (CE-ONLINE, Guida all'Utilizzo della Piattaforma - Profilo Segreteria, Allegato 2A SOP/CEP/002 Rev.4).

Le cartelle sul server sono nominate secondo le seguenti indicazioni:

- ✓ Tipologia del documento (Studio Clinico - S.C., Studio Osservazionale - S.O., Campioni Biologici - C.B., Emendamento Sostanziale - E.S.);
- ✓ Codice del Protocollo dello studio;
- ✓ Cognome dello sperimentatore locale.

Per le sperimentazioni cliniche interventistiche farmacologiche inserite in OsSC è il coordinatore della STS, nonché dell'OsSC, che provvede ad eseguire il download della copia elettronica di tutti i documenti presenti nel sistema informatizzato gestito dall'Autorità Competente.

La STS stabilisce una deadline (data e ora) entro la quale ciascuna richiesta pervenuta sarà prioritariamente valutata nella prima riunione del CEP, indipendentemente dal carico di lavoro in ingresso.

6.1.2 Verifica versamento Oneri Fissi

Gli oneri fissi sono versati dai promotori profit con bonifico bancario presso la Ragioneria dell'AOUMeyer, che al momento dell'incasso comunica al personale amministrativo della STS del CEP la ricezione del pagamento allegandovi la relativa nota contabile.

La componente amministrativa della Segreteria procede al riscontro, individuando lo studio per cui è stato effettuato il bonifico e controllando l'esattezza del pagamento rispetto alla tariffazione in vigore. A tale scopo viene richiesto al promotore, di fornire anche la propria ricevuta di pagamento, così da espletare un controllo incrociato.

Nel caso di errore nel pagamento degli oneri fissi da parte dei promotori, dovuti ad esempio al versamento di una tariffa superiore o inferiore rispetto a quella in vigore, la componente amministrativa della Segreteria del CEP comunica tale errore per email al promotore sollecitandone la correzione.

Nei casi in cui il promotore ritiri uno studio prima della valutazione da parte del CEP, la componente amministrativa della STS, dopo aver accertato che la pratica sia ancora in fase di validazione, può richiedere alla Ragioneria dell'AOU la restituzione totale o parziale del pagamento al promotore. La restituzione degli oneri fissi non può avvenire qualora la pratica istruttoria sia stata già avviata presso il CEP.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|  | <p align="center">“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</p> | <p align="center">CODICE</p> |
| | <p align="center">Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER</p> | <p align="center">SOP/CEP/002 rev.4</p> |

Una volta verificata la congruenza nei pagamenti, la Segreteria procede a dare ordine alla Ragioneria dell’AOUMeyer di emettere fattura per gli oneri fissi pagati dai promotori.

6.1.3 Fase Istruttoria

Due componenti della STS verificano che i documenti ricevuti siano:

- ✓ completi secondo le checklist indicate sul sito internet del CEP (Modello A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12 SOP/CEP/001 Rev.4);
- ✓ congrui in relazione alle modalità di trasmissione dal CEP e ai destinatari;
- ✓ coerenti in termini di versione e data di ciascun documento e in relazione all’elenco separato inviato dal promotore.

In caso di documentazione non completa e/o non corretta, la STS provvede entro 7 giorni di calendario dalla data di ricezione della richiesta di valutazione ad inviare apposita richiesta di integrazione documentale per e-mail sia al promotore che allo sperimentatore locale (fa fede il timbro apposto dagli Uffici Generali del protocollo dell’AOUMeyer o la data di inserimento in OsSC).

Nel caso di *sperimentazioni farmacologiche*, la richiesta di integrazione avviene utilizzando le apposite funzioni dell’OsSC.

I documenti richiesti come integrazioni al dossier di sottomissione devono essere trasmessi dal promotore in formato elettronico (pdf) per e-mail all’indirizzo del CEP (comitato.etico@meyer.it), in un’unica soluzione. La pratica rimarrà sospesa finché non perverranno i documenti richiesti.

Sia nel caso di studi con documentazione completa che incompleta, la STS compila apposite schede istruttorie in base alla tipologia di studio (Allegato 1 spec. A, B, C, D, E, F, G SOP/CEP/002 Rev.). Le schede istruttorie rispecchiano i riferimenti della normativa vigente per la valutazione di tutti gli aspetti etici, tecnici e scientifici da parte del CEP e sono periodicamente aggiornate dal coordinatore della STS contestualmente ai cambiamenti normativi.

6.1.4 Redazione della Scheda Istruttoria

Dopo le ore 12.00 della deadline stabilita dalla STS per l’invio delle richieste di valutazione da parte dei promotori, il coordinatore della STS assegna a ciascun componente della stessa il compito di redigere una scheda istruttoria Tecnico-Scientifica studio specifica.

A ciascun componente è assegnato fino ad un massimo di 3 nuovi studi.

L’istruttoria interamente compilata sarà inviata per mail all’indirizzo del comitato etico entro i 4 giorni successivi alla data della richiesta.

Al fine di gestire potenziali conflitti di interesse, la valutazione degli studi che prevedono il coinvolgimento dei Clinical Trial Office/Task Force Aziendali non saranno assegnati ai componenti della STS che risiedono presso la stessa azienda delle strutture coinvolte. Inoltre, qualora un componente dovesse essere PI di uno studio, la valutazione dello stesso non dovrà essere a lui assegnata.

Il protocollo viene analizzato utilizzando strumenti internazionali di scrittura e reporting dei protocolli clinici, in particolare quelli pubblicati sul sito internet www.equator-network.org. Altri

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

strumenti adottati possono essere linee guida redatte da Autorità Regolatorie nazionali ed internazionali o Organizzazioni internazionali per la normazione.

Per l'Investigator Brochure (IB) del prodotto sperimentale ci si assicura che le informazioni in esso contenute siano aggiornate e sufficienti in relazione soprattutto ai dati di qualità, preclinici, clinici di sicurezza e di efficacia (qualora disponibili).

Riguardo ai fogli informativi e di consenso informato si verifica che siano presenti: il modulo dei genitori/tutori legali, i moduli per il paziente minorenni suddivisi per le diverse fasce della popolazione pediatrica (informativa e assenso per pazienti di età compresa tra i 7-13 anni e 14-17 anni) e del paziente maggiorenne, che sia presente data e ora di consegna delle informative e di firma dei consensi, che sia esplicitato il riferimento alla polizza assicurativa nel caso studi interventistici, che le informazioni siano coerenti con il protocollo e che la privacy sia tutelata secondo quanto stabilito dalla normativa vigente.

La lettera al medico di medicina generale e al pediatra di libera scelta è ritenuta necessaria nel caso di sperimentazioni interventistiche mentre è a discrezione del promotore negli altri casi. In questi documenti si valuta soprattutto se sono riportati eventuali avvertenze per impedire che la cura del paziente possa essere compromessa da decisioni inconsapevoli del proprio medico di famiglia.

La fattibilità locale di uno studio attiene alla verifica delle competenze dello sperimentatore locale e alla presenza della dichiarazione di nulla osta rilasciato nel documento di analisi di impatto aziendale da parte del direttore generale o suo delegato della struttura presso cui si propone lo studio. Con riferimento allo sperimentatore si verifica che sia presente il *modulo di accettazione dello studio clinico* (se il promotore è diverso dallo sperimentatore locale), il modulo di dichiarazione sul conflitto di interessi e il *Curriculum Vitae*, in cui siano chiaramente indicati il possesso di un certificato GCP in corso di validità, il tipo di contratto con il centro clinico e la partecipazione a precedenti studi clinici.

Nella dichiarazione di impatto aziendale devono essere dettagliati i costi dello studio (diretti e indiretti), l'impegno del personale locale, le attrezzature necessarie allo studio e le specifiche responsabilità dei soggetti operanti nella struttura presso la quale si intende svolgere lo studio.

Qualora lo studio preveda un certificato assicurativo, si verifica che i requisiti previsti siano conformi al D.M. del 14/07/2009 ed in particolare per la popolazione pediatrica si controlla che la copertura sia valida per danni manifestatisi non oltre 120 mesi e che per essi sia stata presentata richiesta di risarcimento non oltre i 120 mesi dal termine dello studio stesso.

6.1.5 Redazione dell'Ordine del Giorno (OdG) e convocazione di una riunione

La redazione dell'OdG, ossia la scelta degli studi/emendamenti e di tutto il materiale che deve essere valutato dal CEP, avviene tramite la piattaforma CE-ONLINE almeno 7 giorni prima della riunione calendarizzata.

Nell'OdG vengono inseriti gli studi completi o mancanti della sola fattibilità locale (vedi SOP/CEP/001 Rev.4).

Il coordinatore della STS, in accordo con il presidente del CEP, assegna per ciascuno studio presente all'Ordine del Giorno uno o più relatori scelti tra i componenti del CEP secondo gli specifici ambiti di competenza, mediante la piattaforma CE-ONLINE.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

La convocazione della riunione avviene tramite la piattaforma CE-ONLINE, a seguito di autorizzazione da parte del presidente, e contestualmente per posta elettronica almeno 5 giorni prima rispetto alla data della riunione del CEP.

I componenti fissi del Comitato ed eventuali Direttori Sanitari/Scientifici, convocati all'occorrenza qualora siano presentati studi della loro sede, ricevono sia le istruttorie predisposte dalla STS in formato pdf che l'OdG. Tutti i documenti da valutare in seduta saranno visibili sulla Piattaforma CE-ONLINE, alla quale i singoli componenti possono accedere con le proprie credenziali private. Dalla sezione “Lista studi in seduta” ciascun componente potrà visualizzare gli studi/emendamenti inseriti in OdG e inserire la propria relazione o eventuali osservazioni. Per ogni studio sono mostrate le informazioni identificative (ID, codice, titolo), lo sperimentatore responsabile nel centro, il/i relatori e tutta la documentazione dello studio, compresa quella centro-specifica. Per maggiori dettagli fare riferimento alla Guida all'utilizzo della piattaforma - profilo componente CE (Allegato 2B SOP/CEP/002 Rev.4).

Il calendario annuale e la sede delle riunioni del CEP sono stabilite in occasione dell'ultima seduta di ciascun anno solare e rese disponibili sul sito internet del Comitato, unitamente alle deadline.

Il CEP si riunisce con una frequenza ordinaria di 21 giorni e comunque ogni volta che se ne ravvisi la necessità.

La STS prepara per la riunione i seguenti documenti: foglio firme, copie dell'OdG per ciascun componente, materiale elettronico di tutti gli studi/emendamenti in apposita chiavetta USB, presentazione Power-Point in cui si sintetizzano le osservazioni presenti nelle schede istruttorie.

6.1.6 Valutazione degli aspetti etico-scientifici da parte del CEP

Il Presidente del CEP apre la seduta constatata la presenza del quorum previsto dal regolamento (50%+1) e la sussistenza del numero legale per tutto il corso della riunione. La STS legge il verbale redatto dalla Commissione di Valutazione dei Conflitti di Interessi nel quale sono riportati i componenti che devono astenersi dalla discussione e/o dalla votazione per ogni studio presente all'Ordine del Giorno (vedi SOP/CEP/003 Rev.4).

Il Presidente provvede ad informare i presenti di eventuali comunicazioni riguardanti il CEP ed invita gli altri componenti a riferire informazioni utili ai lavori del Comitato.

In assenza del Presidente, le sue funzioni specifiche sono assunte dal vice Presidente; nel caso di impossibilità di quest'ultimo, i componenti presenti del CEP eleggono tra loro un presidente per lo svolgimento delle attività di quella specifica seduta.

Nel corso della seduta, la STS presenta gli studi e gli emendamenti sostanziali con il supporto dei rispettivi relatori, secondo quanto indicato nelle schede istruttorie.

Il CEP esamina le richieste di parere ed esprime un parere motivato, all'unanimità o in mancanza di unanimità tramite voto palese a maggioranza, tenendo in considerazione tutti gli aspetti etici e scientifici di uno studio.

La pertinenza e la rilevanza di uno studio clinico viene valutato sulla base della natura dello studio, della patologia in esame, di un *unmet medical needs*, della presenza di beneficio per la popolazione arruolata e per la comunità.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

Il rapporto rischio/beneficio viene valutato dai clinici esperti del comitato partendo da quanto dichiarato dal promotore nel protocollo di studio.

Per la valutazione del protocollo, i clinici e gli esperti, pongono particolare attenzione a: i criteri di eleggibilità della popolazione, il disegno dello studio, le modalità di arruolamento del soggetto, le modalità con cui sono espressi gli esiti, le modalità di analisi dei dati, la gestione dei campioni.

La protezione di eventuali partecipanti ad una ricerca da coercizione o indebita influenza avviene mediante la verifica che non ci siano rapporti di subordinazione con il PI.

Per assicurare che le informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura di consenso informato siano adeguate e complete, il Comitato ha individuato nel rappresentante laico del volontariato o dell'associazionismo e nel bioeticista le figure deputate a questa analisi. Queste figure valutano principalmente che: a) il linguaggio utilizzato sia privo di termini tecnici e idoneo alla fascia di età a cui si rivolge lo studio, b) le procedure di sottomissione del consenso informato siano chiare e sia indicato il responsabile, c) la gestione del campione biologico sia garantita sotto l'aspetto del trattamento e della proprietà del soggetto, d) sia prevista la firma del mediatore linguistico-culturale o di un apposito certificato di traduzione conforme a quello italiano, nel caso di studi che prevedono di arruolare soggetti non di lingua italiana.

La gestione dei dati personali ed eventuali campioni biologici raccolti per lo studio dai soggetti partecipanti viene valutata secondo le indicazioni delle Autorità di riferimento, così come eventuali richieste di esonero per specifici motivi motivati nel protocollo di studio.

L'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori, il dossier dello sperimentatore, l'adeguatezza della struttura sanitaria, l'adeguatezza del promotore e della CRO è demandata all'esperto in materia giuridica assicurativa e al medico legale, che tiene conto delle analisi fornite dalla STS. Attraverso la bozza di contratto fornita al CEP si valuta che il promotore, sia esso profit o no-profit, e/o la CRO ottemperino alle politiche e ai processi ospedalieri per il monitoraggio e la valutazione della qualità (p.e. accuratezza e oggettività statistica dei risultati), della sicurezza (p.e. tutela della privacy dei soggetti partecipanti) e dell'eticità della ricerca.

L'esperto in materia giuridica valuta che i compensi, i rimborsi o gli emolumenti di qualsiasi natura che vengono corrisposti a fronte dell'esecuzione dello studio agli sperimentatori siano congrui e leciti.

Il medico legale verifica che l'eventuale polizza assicurativa/preventivo presentato dal promotore, sia conforme alle disposizioni previste in materia di risarcimento dei danni ai pazienti o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica. Il Comitato valuta anche l'eventuale necessità di stipula di una polizza assicurativa sulla base della natura dello studio e dei rischi potenziali.

Il CEP, in accordo con il regolamento regionale, può esprimere:

- ✓ Parere Favorevole, quando lo studio potrà essere attuato così come è stato presentato;
- ✓ Parere Non Favorevole, quando lo studio è ritenuto scientificamente/eticamente non giustificato;
- ✓ Richiesta di Integrazione/Modifica alla documentazione presentata prima di esprimere il parere definitivo, sospendendo i termini del procedimento;
- ✓ Revoca del parere favorevole, precedentemente rilasciato, sulla base di nuovi elementi sopravvenuti.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

Nei casi in cui durante le sedute di valutazione di uno studio clinico, ci siano elementi poco chiari che necessitano di opportuni chiarimenti, il CEP può richiedere anche la convocazione dello sperimentatore locale durante la successiva seduta.

Nel caso di *studi interventistici farmacologici multicentrici* in cui il CEP è Comitato Etico Coordinatore (CEC), viene rilasciato Parere Unico entro i termini stabiliti dalla normativa (D.L. 211 del 24.06.2003) e comunque non oltre i 30 giorni dalla data di ricevimento delle ultime integrazioni. In questo caso è possibile richiedere al promotore modifiche a tutta la documentazione, compreso il protocollo.

Nel caso di *studi interventistici farmacologici multicentrici*, in cui il CEP è Comitato Etico Satellite (CES) viene solo accettato o rifiutato il parere unico rilasciato dal CEC, come previsto dalla normativa vigente.

Nel caso di richiesta di integrazione o modifica, la documentazione viene riesaminata dal Comitato non appena sia stata fornita la documentazione integrativa o siano state apportate le modifiche richieste.

Tutte le comunicazioni ai promotori, agli sperimentatori locali e alle direzioni aziendali, avvengono via e-mail da parte della STS.

Nel caso di *Studi osservazionali e studi su campioni biologici* il CEP non tiene conto di eventuale parere rilasciato dal Comitato Etico del Centro Coordinatore.

Il parere rilasciato dal CEP come approvazione iniziale è valido fino alla revisione dello studio, specificata nel parere sulla base: a) della natura dello studio e dei rischi ad esso connessi, b) al grado di incertezza riguardo ai rischi coinvolti, c) alle caratteristiche dell'intervento (se nuove terapie).

Tutti i documenti valutati dal CEP non possono essere modificati senza il successivo parere scritto, rilasciato a seguito di valutazione di emendamento.

6.1.7 Valutazione della Dichiarazione sul Conflitto di Interessi dello sperimentatore

Secondo il Decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007 n. 51 il Comitato Etico valuta gli aspetti relativi ai conflitti di interessi degli sperimentatori, dichiarati nel modulo di dichiarazione pubblica (Appendice 15) del suddetto decreto o nel modulo B5 del Decreto Dirigenziale n. 414 del 10 febbraio 2016 della Regione Toscana.

Un conflitto di interessi (CoI) può sussistere quando il giudizio o le azioni professionali potrebbero essere influenzati da un interesse privato o personale, cui consegue un guadagno personale, economico o professionale.

La presente procedura si applica alla gestione degli *interessi economici* che potrebbero influenzare l'imparzialità dello sperimentatore principale e non si applica alla gestione degli interessi professionali.

La procedura si applica inoltre sia ai conflitti di interessi dichiarati nelle sperimentazioni cliniche farmacologiche che a quelli dichiarati in tutti gli altri studi clinici, compresi studi osservazionali con farmaci, dispositivi medici, prodotti nutraceutici e procedure medico-chirurgiche.

Per industrie si intende non solo l'industria farmaceutica ma più in generale le imprese di beni sanitari.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

Ad ogni richiesta di valutazione di uno studio clinico, la Segreteria Tecnico-Scientifica riporterà nella specifica istruttoria tecnica predisposta per lo studio, le dichiarazioni che gli sperimentatori hanno riportato nei moduli sopramenzionati.

Di seguito si riportano le eventuali fattispecie dichiarate nella modulistica sul CoI dello sperimentatore e le relative azioni da intraprendere per evitare che la conduzione e i risultati delle ricerche scientifiche siano influenzati dai CoI:

- a) per impieghi nelle industrie nel corso degli ultimi cinque anni che prevedono/hanno previsto una remunerazione, il CEP esprimerà il proprio parere valutando: il tipo di attività, la natura dell'impiego (permanente o temporanea), la durata dell'attività. L'entità della remunerazione sarà eventualmente richiesta dal CEP, se lo ritiene necessario e vincolante per l'espressione del parere;
- b) per impieghi nelle industrie nel corso degli ultimi cinque anni, con riferimento alla partecipazione al consiglio di amministrazione/direzione esecutiva o non esecutiva, il parere espresso sarà non favorevole alla conduzione dello studio per manifesto conflitto di interesse;
- c) nel caso di altri interessi o fatti relativi ai componenti del proprio nucleo familiare, con riferimento alla partecipazione al consiglio di amministrazione/direzione esecutiva o non esecutiva, il parere espresso sarà non favorevole alla conduzione dello studio per manifesto CoI.

Tutta l'attività svolta verrà verbalizzata in ciascuna seduta del CEP.

6.1.8 Redazione e rilascio parere ai richiedenti

I pareri per i singoli studi clinici ed emendamenti sostanziali, presenti nell'OdG, vengono redatti dalla STS sulla base di un modello regionale, specifico per ciascuna tipologia di studio/emendamento, che si ottiene dalla compilazione della specifica scheda presente nella Piattaforma CE-ONLINE.

Il parere riporta le seguenti informazioni:

- ✓ data della seduta in cui è stato rilasciato il parere;
- ✓ tipologia di parere rilasciato (favorevole, non favorevole, richiesta modifiche/integrazioni);
- ✓ eventuali adeguate motivazioni, nel caso di parere non favorevole o richiesta modifiche/integrazioni;
- ✓ i componenti presenti alla seduta (nome, qualifica);
- ✓ i dati identificativi dello studio (titolo, codice protocollo e codice EudraCT se applicabile);
- ✓ tutti i documenti esaminati, con le relative versioni e date;
- ✓ numero di registro pareri (numerazione progressiva per anno - n/xxxx) nel caso di parere favorevole o non favorevole relativo agli studi o agli emendamenti sostanziali;
- ✓ riferimenti normativi circa le comunicazioni che devono essere inoltrate al CEP dagli sperimentatori.

Il rilascio dei pareri per le *sperimentazioni cliniche farmacologiche* avviene mediante OsSC-AIFA.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

Il verbale della seduta viene redatto dal segretario verbalizzante della STS e dal coordinatore della STS entro 3gg dalla seduta attraverso la piattaforma CE-ONLINE. La bozza viene poi trasmessa ai componenti del Comitato per le loro modifiche/modifiche/integrazioni entro i successivi 3 giorni. Entro 7 giorni, in mancanza di osservazioni, il verbale si considera definitivo e la STS provvede a stampare i pareri, farli firmare al presidente ed inviarli ai promotori/PI/direzioni aziendali in formato elettronico.

Di norma il parere viene inviato per email entro 10 giorni dalla riunione del CEP; tuttavia nei casi in cui i componenti esprimano osservazioni o per impossibilità fisica del presidente nel firmare i pareri, il termine per l'invio potrà essere prorogato a 15 giorni.

Di norma, l'espressione dei pareri non è anticipata né telefonicamente né per mail.

Il verbale ed i pareri sono archiviati in apposita copia cartacea ed elettronica per anno, in modo da essere resi disponibili nel caso di ispezioni, per almeno 7 anni dalla conclusione dello studio.

Al termine di ogni seduta la STS provvede ad aggiornare l'elenco delle sperimentazioni cliniche approvate dal CEP a livello regionale, pubblicato all'interno di una pagina web dedicata (vedi SOP/CEP/003 Rev.4).

Un parere favorevole su una ricerca può essere sospeso o interrotto qualora il CEP venga a conoscenza di circostanze che possono comportare danni e imprevisti gravi ai soggetti. In quel caso viene tempestivamente comunicato allo sperimentatore le azioni da intraprendere per salvaguardare il benessere dei soggetti.

6.1.9 Ricezione del provvedimento autorizzativo aziendale

L'avvio di uno studio clinico si considera possa avvenire a seguito della ricezione da parte della STS di copia della Delibera Autorizzativa Aziendale da parte dello sperimentatore. La STS inserisce il documento nella documentazione dello studio e compila la scheda “*Dati Amministrativi*” sul portale CE-ONLINE. Nella suddetta scheda viene riportato: il numero della Disposizione Dirigenziale e la data di rilascio, la data di firma del contratto quando applicabile, il numero di polizza assicurativa e la relativa data di scadenza, se applicabile.

6.2 VALUTAZIONE DI UN EMENDAMENTO NON SOSTANZIALE

Quando la STS riceve la documentazione elettronica relativa alla notifica di un *emendamento non sostanziale*, controlla che sia presente la lettera di intenti, in cui si specificano le motivazioni dell'emendamento, e controlla che la natura non sostanziale sia rispettata secondo quanto indicato dalla normativa vigente. Nel caso in cui si rilevassero dei dubbi sulla sostanzialità delle modifiche effettuate ai documenti già approvati dal CEP, verrà contattato il promotore per chiarimenti e la questione viene rimessa ai componenti del CEP in seduta. A seguito della seduta può essere richiesto di considerare l'emendamento come sostanziale, se ne sussistono i presupposti, per il rilascio di un formale parere.

La copia elettronica dei documenti viene inserita in un'apposita cartella identificante l'emendamento non sostanziale all'interno di uno specifico server locale del CEP, nonché all'interno della piattaforma CE-ONLINE, nella sezione dedicata agli emendamenti, dove è possibile specificare la non sostanzialità dello stesso.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

Le cartelle sul server sono nominate secondo le seguenti indicazioni: Tipologia del documento (E. NON S.), Codice del Protocollo dello studio e Cognome dello sperimentatore locale.

Successivamente, la STS esamina e inserisce l'emendamento non sostanziale nell'ordine del giorno della prima seduta utile del CEP. Nel verbale viene riportata una presa d'atto.

Il CEP non rilascia parere scritto a meno di esplicita richiesta del promotore nella lettera di trasmissione. Essi devono essere resi disponibili su richiesta durante eventuali ispezioni presso il comitato etico.

6.3 GESTIONE DELLE NOTIFICHE DI SICUREZZA

Nel caso di una *sperimentazione clinica farmacologica*, il CEP verifica che la ricezione delle notifiche inerenti i SUSAR e i DSUR sia conforme al D.Lgs. n. 211/2003 (art. 16/17/18), alla successiva Determina AIFA del 20 settembre 2012 e alla Linea Guida CT3 (2011/C 172/01).

Se il CEP è il comitato coordinatore, deve ricevere dal promotore, o dalle CRO delegate, le SUSAR emerse in corso di svolgimento di studio clinico e ha l'obbligo di valutare che:

- la comunicazione sia stata inserita nella banca dati Eudravigilance e comunicata ad AIFA;
- la modalità e i tempi di segnalazione siano stati rispettati secondo quanto definito nel protocollo di studio e conformemente alle normative vigenti.

Il CEP, sia esso comitato coordinatore o satellite, deve valutare annualmente i DSUR inerenti ai farmaci utilizzati nelle sperimentazioni cliniche da esso autorizzate ed in corso di svolgimento.

Le SUSARs e i DSUR vengono inviati in formato elettronico all'indirizzo di posta elettronica certificata (meyer@postacert.toscana.it).

Nel caso di *studi osservazionali farmacologici*, nonostante la normativa europea non contempli l'obbligo di sottomissione di documenti di farmacovigilanza ai Comitati Etici, il CEP ritiene necessario conoscere gli eventi di safety che si verificano negli studi da esso autorizzati. Infatti, a garanzia del suo ruolo verso i pazienti, verifica che le comunicazioni di reazioni avverse a farmaci siano state segnalate al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza analogamente a quanto previsto dalla normativa vigente per le segnalazioni spontanee post-marketing (Linea Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui Farmaci G.U. n76 del 2008).

Pertanto è necessario ricevere, via e-mail, almeno i rapporti periodici di sicurezza (semestrali e/o annuali).

La STS inserisce tutte queste informazioni sulla sicurezza nella prima seduta utile del CEP, alla sezione Notifiche dell'Ordine del Giorno, e ne riporta sul verbale la presa d'atto.

6.4 VALUTAZIONE DELL'USO TERAPEUTICO DI MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA

La STS riceve la documentazione relativa alla richiesta di uso terapeutico di un farmaco o un dispositivo medico (uso c.d. compassionevole) e ne valuta la completezza e la congruità.

Nelle 24 ore successive la ricezione dei documenti attiva la procedura di urgenza che prevede l'espressione telematica del parere da parte del CEP entro 3 giorni dalla ricezione della richiesta

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

inviata dal coordinatore della STS. La richiesta per uso terapeutico con farmaco/dispositivo viene poi inserita anche nella Piattaforma CE-ONLINE.

I componenti del CEP ricevono, oltre al materiale inviato dal richiedente anche un approfondimento istruttorio riguardante soprattutto lo stadio di sviluppo del farmaco/dispositivo per il quale è stata avanzata la richiesta di parere e la completezza documentale.

Particolare attenzione viene posta alla comparabilità tra la popolazione arruolata nei trial e il/i casi clinici per il/i quale/i si chiede l'uso terapeutico.

La richiesta si considera accettata e di conseguenza viene rilasciato parere favorevole, non appena sono giunte alla STS, tramite mail, la metà più una delle valutazioni positive sul totale dei componenti.

Entro tre giorni dall'adozione del parere stesso la STS trasmette all'AIFA il proprio parere, corredato dalla relativa documentazione. L'invio del parere deve avvenire esclusivamente per via telematica, all'indirizzo usoterapeutico.rsc@aifa.gov.it, la mail di notifica ad AIFA dovrà riportare nell'oggetto la denominazione del medicinale.

Il parere viene ratificato nella successiva seduta utile del CEP e verbalizzato nella sezione *Comunicazioni*, dove viene riportata la data di ricezione della comunicazione da parte dello sperimentatore, la data in cui è stato raggiunto un parere e il numero di componenti che si sono espressi.

6.5 CONDUZIONE DELLA REVISIONE DEGLI STUDI

Il piano di revisione è uno strumento per garantire sicurezza e protezione adeguata ai partecipanti della ricerca. L'obbligo di revisionare gli studi clinici è previsto dall'Art. 21 del Regolamento Regionale del CER. La STS predispone uno specifico modello (Allegato 3 SOP/CEP/001 Rev.4) la cui compilazione è richiesta per e-mail agli sperimentatori/promotori per valutare l'andamento della ricerca.

Gli studi soggetti a revisione semestrale sono tutti quelli interventistici per i quali si prevede un arruolamento attivo dei partecipanti.

Per gli studi osservazionali la richiesta di aggiornamento viene effettuata alla fine della durata dello studio prevista dal promotore ed indicata nel protocollo.

Per gli usi terapeutici la richiesta viene effettuata sulla base delle caratteristiche dell'intervento sperimentale, come definito nel protocollo e indicato nel parere rilasciato dal CEP.

Agli sperimentatori/promotori viene chiesto di rispondere alla richiesta di aggiornamento inviata dalla STS entro 15 giorni dalla ricezione, inviando il documento esclusivamente tramite e-mail (comitato.etico@meyer.it), compilato e firmato. Nel caso di mancata risposta, lo sperimentatore verrà sollecitato con un'ulteriore mail, unitamente ad una comunicazione effettuata alla Direzione Generale dell'Azienda Sanitaria presso cui ha sede lo studio. Questa comunicazione viene inserita nel primo ordine del giorno della riunione del CEP che si riserva di sospendere l'attivazione di ulteriori studi clinici presso la sede in cui opera lo sperimentatore principale e costituirà elemento di valutazione della sua idoneità alla gestione degli studi.

La compilazione del piano di revisione periodico viene richiesta per tutti gli studi che risultano aperti al momento della richiesta della STS, a seguito di rilascio di parere e delibera autorizzativa.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

Nel caso di *sperimentazioni cliniche farmacologiche* i report di avvio, conclusione ed il Clinical Study Report finale vengono trasmessi, per e-mail (formato elettronico) o *se applicabile* tramite le apposite funzionalità dell'OsSC, anche secondo le tempistiche e le modalità previste dalle disposizioni normative vigenti.

Le informazioni ricavate dai piani di revisioni studio-specifici sono inseriti dalla STS all'interno della piattaforma CE-ONLINE nelle apposite sezioni.

Nel caso che il CEP venga a conoscenza di violazioni delle norme regolatorie (es. alterazioni del consenso, gestione inadeguata dei prodotti sperimentali) o del contenuto del protocollo di ricerca, segnala l'evento alla Direzione Aziendale della struttura presso cui è in corso la sperimentazione e/o alle Autorità Competenti (Ministero Salute, AIFA) e revoca il parere favorevole precedentemente espresso.

Nei casi di ricezione di un Clinical Study Report finale, si controllerà che i risultati dello studio siano pubblicati dai promotori sulle riviste scientifiche. Anche questo aspetto costituisce valutazione dell'idoneità di uno sperimentatore.

6.6 RIESAME ANNUALE

6.6.1 Riesame Annuale degli studi

Almeno una volta ogni anno la STS organizza una riunione straordinaria del CEP durante la quale relaziona sullo stato di avanzamento delle sperimentazioni cliniche (capacità di arruolamento del centro ed eventuali problemi segnalati), sulla base del piano di revisione ricevuto dagli sperimentatori/promotori, e prepara un report specifico.

Nell'occasione vengono presentati i risultati di sperimentazioni cliniche che risultano concluse e per le quali è stato ottenuto il Clinical Study Report nel corso dell'anno precedente.

La riunione del CEP specifica per il riesame degli studi è concordata con i componenti ad inizio di ogni anno solare.

6.6.2 Riesame annuale dell'attività del CEP

La STS entro il primo trimestre di ogni anno solare redige una relazione relativa alle attività dell'anno precedente che viene presentata alla prima riunione utile del CEP e indirizzata agli Uffici Regionali ed alle Direzioni Aziendali.

La relazione viene presentata in forma di presentazione power-point, in cui sono riportati i seguenti elementi:

- ✓ numero di studi, emendamenti sostanziali, emendamenti non sostanziali e notifiche, richieste di usi compassionevoli, valutati dal CEP nel corso delle riunioni dell'anno precedentemente;
- ✓ numero di studi valutati suddiviso per tipologia (interventistico/osservazionale, con farmaco/DM/altro),
- ✓ numero di studi profit e no-profit approvati dal CEP;
- ✓ valutazione delle aree terapeutiche in base al numero di studi che sono stati presentati in ciascuna di esse;

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

- ✓ numero di studi monocentrici e multicentrici e nel caso di studi multicentrici in quanti il CEP è risultato essere coordinatore;
- ✓ numero di studi presentati al CEP suddiviso per Enti che hanno effettuato la richiesta;
- ✓ ammontare della cifra incassata dal versamento degli oneri fissi;
- ✓ ammontare delle spese in uscita (il pagamento dei gettoni di presenza e le spese di viaggio dei membri del CEP, i costi del personale non strutturato della STS, le spese organizzative economiche della STS; la partecipazione a eventi formativi/informativi da parte dei componenti della STS e del CEP).

6.7 CONSULENZA PER STUDI MISTI

L'attività di consulenza per studi misti (ovvero studi che prevedono l'arruolamento sia di soggetti adulti che pediatrici) presentate in aziende diverse dall'AOU Meyer e dall'IRCCS Fondazione Stella Maris, viene richiesta al CEP dalle rispettive sezioni di Area Vasta del Comitato Etico Regionale, di cui alla Delibera GRT n. 418 del 03/06/2013 attraverso la propria Segreteria Scientifica.

La richiesta avviene mediante piattaforma CE-ONLINE e/o mediante invio della documentazione elettronica alla email del Comitato Etico.

Il CEP ha demandato la valutazione del materiale alla Segreteria Tecnico-Scientifica che opera come indicato nel paragrafo 7.1.4. L'analisi dei documenti e quindi la richiesta di consulenza sono inseriti nelle comunicazioni dell'ordine del giorno della prima riunione del CEP.

La valutazione riguarda soprattutto degli aspetti inerenti la sicurezza della popolazione pediatrica e quindi sono analizzati il protocollo, l'IB del prodotto sperimentale e i fogli informativi rivolti ai minori e ai genitori.

Il Comitato in seduta prende atto dell'analisi della STS, che successivamente alla riunione provvede ad informare i richiedenti tramite e-mail. Non viene assegnato un numero di registro parere del CEP, anche se lo studio viene normalmente verbalizzato.

La valutazione non è vincolante per il comitato etico di area vasta competente.

7. APPARECCHIATURE E MATERIALI

Non Applicabile

8. ARCHIVIAZIONE

Gli originali di tutte le procedure e di tutto il materiale ad esso indirizzato è conservato all'interno di armadietti chiusi a chiave, custoditi dal Responsabile della STS, o di piattaforme/server protetti.

9. ALLEGATI

- ✓ Allegato 1 spec. A, B, C, D, E, F, G
- ✓ Allegato 2 spec. A, B

Gli allegati vengono aggiornati all'occorrenza sulla base delle indicazioni regionali, indipendentemente dalla procedura.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|  | <p align="center">“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</p> | <p align="center">CODICE</p> |
| | <p align="center">Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER</p> | <p align="center">SOP/CEP/002 rev.4</p> |

10. RIFERIMENTI

- ✓ Linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, concordate nell'ambito della International Conference on Harmonization (ICH) nella versione 1996, e recepite con Decreto del Ministero della Sanità del 15/07/1997 n. 162 (G.U. n. 191 del 18/08/1997);
- ✓ Decreto Legislativo n. 211 del 24/06/2003 (G.U. n. 184 del 09/08/2003), recante “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”;
- ✓ “Autorizzazione al trattamento dei dati genetici del Garante per la protezione dei dati personali” del 22 febbraio 2007 (G.U. n. 65 del 19/03/2007), prorogata con provvedimento del 12 dicembre 2013 (G.U. n. 302 del 27/12/2013);
- ✓ Decreto Legislativo n. 200 del 06/11/2007 (G.U. n. 261 del 09/11/2007), recante “Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali”;
- ✓ Decreto del Ministero della Salute del 21 Dicembre 2007 “Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico”, modificato con Determinazione AIFA del 7 marzo 2011, G.U. n. 64 del 19/03/2011 recante “Modifica delle appendici 5 e 6 al decreto del Ministero della salute 21 dicembre 2007 concernente i modelli e le documentazioni necessarie per inoltrare la richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico”;
- ✓ “Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali”, adottate dal Garante per la protezione dei dati personali in data 24 luglio 2008 (G.U. n. 190 del 14/08/2008);
- ✓ GDPR 679/2016 e Provvedimento dell'Autorità Garante della Privacy n. 146 del 5 giugno 2019”;
- ✓ “Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica” (Gazzetta Ufficiale n. 302 del 27 dicembre 2013);
- ✓ D.M. 10 maggio 2001 (G.U. n. 139 del 18/06/2001) “Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta”;
- ✓ Circolare ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002 (G.U. n. 214 del 12/09/2002) e Determinazione AIFA 20 marzo 2008 (G.U. n. 76 del 31/03/2008);
- ✓ Direttiva 90/385/CEE, recepita con Decreto Legislativo 14/12/1992 n. 507 (G.U. n. 305 del 30/12/1992); -Direttiva 93/42/CEE, recepita con Decreto Legislativo 24/2/1997 n. 46 (G.U. n. 54 del 06/03/1997); Direttiva 98/79/CE, recepita con Decreto Legislativo 08/09/2000 n. 332 (G.U. n. 269 del 17/09/2000);
- ✓ Decreto del Ministero della Salute del 02/08/2005 (G.U. n. 210 del 09/09/2005); Decreto Legislativo 25/01/2010 n. 37 recante “Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi (10G0053)]];

- ✓ Delibera di Giunta Regionale n. 418 del 3/6/2013 “Linee di indirizzo alle Aziende Ospedaliere Universitarie (AOU) della Regione Toscana per la riorganizzazione dei comitati etici toscani per la sperimentazione clinica. Disposizioni attuative del decreto legge 13 settembre 2013 n. 158 convertito, con modificazioni, dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189”;
- ✓ Regolamento Regionale del CER approvato dalla Giunta della Regione Toscana con Delibera n°950 del 03/11/2014;
- ✓ Delibera di Giunta Regionale n. 553 del 7 luglio 2014 “Programma per il potenziamento del sistema toscano sperimentazione clinica. Indirizzi attuativi dell'allegato B della deliberazione di giunta regionale 25 giugno 2013 n. 503”;
- ✓ Decreto Ministeriale del 07 settembre 2017 (GU Serie Generale n.256 del 02-11-2017) relativo a “Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”.

11. JCI STANDARD

- HRP 1/1-2-4
- HRP 1.1/1
- HRP 2/3-4
- HRP 2/1-2
- HRP 1/3
- HRP 3/1-2-3-4-5; HRP 3.1/1-2-3-4
- HRP 7/1-2-3-4-5-6; HRP 7.1/1-2-3

ELENCO ABBREVIAZIONI

AC: Autorità competente - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per gli studi farmacologici e Ministero della Salute (Mds) per le indagini cliniche con dispositivi medici.

AE: Evento Avverso

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AOU: Aziende Ospedaliero-Universitarie del SSR

ASL: Aziende Sanitarie Locali del SSR

CEP: Comitato Etico Pediatrico (della Regione Toscana)

CEC: Comitato Etico Coordinatore

CER: Comitato Etico della Regione Toscana

CES: Comitato Etico Satellite

CRO: Organizzazione di ricerca a contratto

CSR: Clinical Study Report

CTA Form: Clinical Trial Application Form (Modulo di domanda per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica)

CoI: Conflitto di Interessi

DSUR: Rapporti di aggiornamenti periodici sulla sicurezza

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | “Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico” | CODICE |
| | Comitato Etico Pediatrico AOU MEYER | SOP/CEP/002 rev.4 |

E.S.: Emendamento Sostanziale

GCP: Good Clinical Practice

IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

OdG: Ordine del Giorno

OsSC: Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali, gestito da AIFA

PI: Principal Investigator

SAE: Evento Avverso Serio

S.C.: Studio Clinico

S.O.: Studio Osservazionale

SOP: Procedura Operativa Standard

STS: Segreteria Tecnico-Scientifica del CEP

SUSAR: Sospetti di Reazioni Avverse Serie Inattese

SSR: Servizio Sanitario Regionale