
	“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

Struttura emittente	Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico Pediatrico della Regione Toscana
Strutture destinatarie	Aziende Farmaceutiche, Aziende di Medical Device, altri Istituti sia profit che no-profit, Aziende Sanitarie Regionali

REDATTO	
Farmacista Ospedaliero	Maria Carmela Leo
Biologa	Martina Falconi
Amministrativo	Alessio Fabbiano
VERIFICATO	
QA	Ufficio Qualità AOUMeyer
APPROVATO	
Presidente CEP	Alessandro Mugelli
Responsabile STS	Maria Carmela Leo
DATA DI ENTRATA IN VIGORE	22/01/2018
VALIDA FINO AL	22/01/2021


STORIA DELLE REVISIONI

Numero	Data entrata in vigore	Descrizione
0	30/06/2016	Prima emissione della procedura
1	22/01/2018	Aggiornamento della procedura
2	15/06/2018	Aggiornamento della procedura per modifiche al paragrafo 5.4 e aggiunta del paragrafo 5.5

	“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

INDICE

1.	SCOPO.....	3
2.	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	3
3.	GLOSSARIO, SIGLE, ABBREVIAZIONI, ACRONIMI.....	3
4.	RESPONSABILITÀ.....	8
5.	MODALITA' OPERATIVE	
	5.1 Sottomissione di uno studio clinico e di un emendamento sostanziale	
	5.1.1 Download dei documenti di riferimento (Elenco e Template).....	9
	5.1.2 Compilazione dei documenti.....	9
	5.1.3 Trasmissione delle convenzioni economiche.....	9
	5.1.4 Modalità di pagamento Oneri Fissi CEP.....	10
	5.1.5 Trasmissione iniziale della documentazione.....	11
	5.1.6 Ricezione della documentazione.....	11
	5.1.7 Eventuali richieste integrazioni da parte della STS.....	11
	5.1.8 Valutazione dello studio/emendamento sostanziale da parte del CEP.....	12
	5.1.9 Trasmissione del parere.....	12
	5.1.10 Trasmissione e ricezione del provvedimento di autorizzazione.....	13
	5.2 Sottomissione di un emendamento non sostanziale.....	13
	5.3 Sottomissione dei documenti per il monitoraggio dello studio	
	5.3.1 Trasmissione e ricezione piano di monitoraggio.....	13
	5.3.2 Trasmissione e ricezione delle notifiche di sicurezza.....	14
	5.4 Trasmissione richiesta uso terapeutico.....	14
	5.5 Sottomissione di un <i>Case Report</i>	15
6.	PARAMETRI DI QUALITA'.....	15
7.	RIFERIMENTI – BIBLIOGRAFIA.....	15
8.	ALLEGATI.....	16

	<i>“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

1. SCOPO

Questa Procedura Operativa Standard (SOP) descrive le procedure, i processi e le responsabilità per redigere, trasmettere e richiedere un parere al Comitato Etico Pediatrico (CEP) sulla documentazione inerente studi clinici ed emendamenti.

Questa SOP è rivolta ai ricercatori del SSN (medici, infermieri, altri operatori sanitari), ad Enti a carattere scientifico (es. Società Scientifiche), Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO), e ad Industrie di beni sanitari (farmaceutiche, di dispositivi medici, etc).

Il CEP è stato istituito con DGRT n° 418 del 3 giugno 2013 ai sensi del Decreto Legge n° 158 del 13/09/2012 e successive modificazioni, e del Decreto Ministeriale 08/02/2013, ed è ubicato presso l'AOUMeyer.

Il CEP è una delle 4 sezioni indipendenti del Comitato Etico Regionale (CER) della Regione Toscana, il cui obiettivo principale è quello di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in una sperimentazione clinica, fornendone pubblica garanzia e dati attendibili.

Esso è competente per tutta la ricerca clinica in ambito pediatrico condotta sul territorio regionale toscano, oltre che per studi sull'adulto che si svolgono presso l'AOUMeyer e presso la Fondazione IRCCS Stella Maris.

Per lo svolgimento delle sue funzioni il CEP è supportato da una Segreteria Tecnico-Scientifica (STS), composta da personale sanitario e non sanitario, specificamente qualificato e multidisciplinare, che opera secondo quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica (ICH E6 GCP, G.U. n. 184 del 9-8-2003) e successivi riferimenti normativi vigenti in materia di studi clinici.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Questa SOP si applica alla richiesta di parere per:

- Sperimentazioni cliniche farmacologiche (clinical trial);
- Indagini cliniche di dispositivi medici e diagnostici in vitro;
- Sperimentazioni cliniche su altri interventi (procedure medico-chirurgiche);
- 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 (farmacologici e non, prospettici e/o retrospettivi);
- Sperimentazioni cliniche e studi osservazionali in medicina generale ed in pediatria di libera scelta;
- Studi definiti a “scopo di tesi”;
- Emendamenti sostanziali e non sostanziali
- Case Report.

Un algoritmo è stato prodotto dalla Segreteria Tecnico-Scientifica del CEP per aiutare i promotori e gli sperimentatori nel determinare la tipologia di studio da sottomettere e quindi i documenti di riferimento necessari alla valutazione del CEP (Allegato 4 SOPCEP001).

3. GLOSSARIO, SIGLE, ABBREVIAZIONI, ACRONIMI

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

	<i>“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

CES: Comitato Etico Satellite

CRO: Organizzazione di ricerca a contratto

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

DSUR: Rapporti di aggiornamenti periodici sulla sicurezza

E.S.: Emendamento Sostanziale

IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

OdG: Ordine del giorno

OsSC: Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali

PI: Principal Investigator

SAE: Evento Avverso Serio

S.C.: Studio clinico

S.O.: Studio Osservazionale

STS: Segreteria Tecnico-Scientifica del CEP

SUSAR: Sospetti di Reazioni Avverse Serie Inattese

SSR: Servizio Sanitario Regionale

Comitato etico

Un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato.

Consenso Informato

La 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

	“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

- 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

Con il termine di emendamento si intende qualsiasi modifica o integrazione che viene fatta dopo il rilascio del parere favorevole da parte del Comitato Etico ai documenti da questo approvato.

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 medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi 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 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

Il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione. Il termine "protocollo" comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso.

Principal Investigator/Co-investigator

Un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro.

Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito "sperimentatore principale".

	<i>“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

Profit

Uno studio nel quale il promotore è una struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca a fini di lucro.

Non-profit

Uno studio (finalizzato al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non a fini industriali) nel quale il promotore è una struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro.

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 i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.

La tipologia degli studi osservazionali è la seguente:

- Studi di coorte prospettici
- Studi caso-controllo
- Studi solo su casi (case cross-over e case series)
- Studi trasversali
- Studi di appropriatezza.

In ciascuno di questi studi possono essere presenti anche obiettivi di farmaco-economia.

	<i>“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	


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


Impiego di medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico e sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in Paese estero, privo dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per uso al di fuori della sperimentazione clinica, quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.

Secondo l'Art.1 del Decreto dell'8 Maggio 2003, un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico può essere richiesto da un medico o da un gruppo di medici o società scientifiche all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando per un paziente o gruppi di pazienti non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o condizioni di malattia che pongono in pericolo di vita.

	“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

4. RESPONSABILITÀ

Descrizione delle attività	Figura che svolge l'attività			
	Promotore	PI	STS	CEP
Sottomissione di uno Studio Clinico e di un Emendamento Sostanziale				
Download dei documenti di riferimento e compilazione	R	C		
Trasmissione iniziale della documentazione e di eventuali integrazioni	R	I		
Trasmissione delle convenzioni economiche	R	C		
Modalità di pagamento Oneri Fissi CEP	R	I		
Ricezione della documentazione	I		R	
Eventuali richieste integrazioni da parte della STS	C	C	R	I
Valutazione dello studio/emendamento sostanziale da parte del CEP	I	I	C	R
Trasmissione del parere	I	I	R	
Trasmissione e ricezione del provvedimento di autorizzazione	I	R	I	
Sottomissione di un Emendamento NON Sostanziale				
Trasmissione della documentazione	R	C		
Presa d'atto CEP			C	R
Sottomissione dei documenti per il monitoraggio di uno studio				
Trasmissione del piano di monitoraggio	R	C	I	I
Trasmissione delle notifiche di sicurezza	R	C	I	I
Ricezione del Piano di monitoraggio e delle notifiche di sicurezza	C	C	R	I
Presa d'atto del CEP			C	R
Trasmissione richiesta uso terapeutico				
Sottomissione della documentazione	I	R		
Sottomissione della documentazione ad AIFA		I	R	C
Sottomissione di un Case Report				
Trasmissione della documentazione per <i>Case Report</i>	R	R	C	I
Presa d'atto CEP	I	I	C	R
<i>R: Responsabile C: Coinvolto I: Informato</i>				

	“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

5. MODALITÀ OPERATIVE

5.1. SOTTOMISSIONE DI UNO STUDIO CLINICO E DI UN EMENDAMENTO SOSTANZIALE

5.1.1 Download dei documenti di riferimento (elenco e template)

Nel caso di sottomissione di uno studio clinico, il promotore, con l'eventuale supporto dello sperimentatore, scarica dal sito internet del CEP il materiale approvato a livello regionale con DGR n. 414 del 10 febbraio 2016, in particolare:

- Elenco dei documenti necessari per la sottomissione al CEP, in base alla tipologia di studio e al tipo di promotore (Modello A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12);
- Template dei documenti necessari (Modello B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, e Modello C1, C2, C3, C4, C5, C6).

Nel caso di *sperimentazioni farmacologiche* bisogna far riferimento alla documentazione prevista dalla normativa vigente con il DM del 21 dicembre 2007 n. 200 e successive disposizioni dell'AIFA.

Nel caso di sottomissione di emendamenti sostanziali di studi approvati dal CEP, il promotore, con l'eventuale supporto dello sperimentatore, deve inoltrare la seguente documentazione:

- Lettera di intenti indirizzata al CEP, contenente le seguenti informazioni: il numero dell'emendamento, la descrizione e le motivazioni dell'emendamento, l'elenco della documentazione modificata;
- Lettera di accettazione dello sperimentatore in riferimento all'emendamento (qualora il promotore dello studio sia diverso dallo sperimentatore locale);
- Documenti modificati sia in versione *track-change* che *clean*, con aggiornate data e versione di ciascun documento;
- Ricevuta del versamento per oneri fissi al CEP, nel caso di studi profit;
- Modulo di comunicazione ad AIFA (Appendice 9), e CTA Form (appendice 5) se modificata, nel caso di *sperimentazioni farmacologiche*.

Il template della lettera di intenti per emendamento e della lettera di accettazione dello sperimentatore per emendamento sono scaricabili dal sito internet del CEP (Allegato 2 spec. A, B SOPCEP001).

5.1.2. Compilazione dei documenti

I promotori, ciascuno per i propri ambiti di competenza, compilano i documenti in formato elettronico così come richiesto.

Ogni pagina di ciascun documento deve riportare il nome del documento, il codice dello studio, la versione e la data.


Tra la documentazione deve essere presente anche un elenco dei documenti riportante la versione e la data di ogni modulo. La data e la versione devono essere coerenti con i documenti effettivamente inviati, in modo da rendere tracciabile la valutazione.

La copia elettronica deve essere firmata e datata in originale e deve essere conforme a quella cartacea.

5.1.3 Trasmissione delle convenzioni economiche

La negoziazione della convenzione economica avviene sul modello di convenzione fornito dalla Regione Toscana, sia in lingua italiana sia in lingua inglese (Allegato 5 spec. A, B, C, D SOPCEP001 Rev.2). Tuttavia sono accettabili altri modelli forniti dal promotore pur se fedeli alle informazioni presenti sul modello di convenzione regionale.

La negoziazione tra Azienda e Promotore si intende conclusa nel momento in cui le parti hanno raggiunto un accordo su un testo unico, le cui clausole siano state accettate una ad una e nella loro interezza.

	<i>“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

Il promotore deve trasmettere la convenzione concordata alla STS per e-mail.

Le convenzioni possono essere oggetto di emendamenti, che devono essere trasmessi alla STS per una pre-valutazione dei cambiamenti specifici apportati alla stessa, in linea con le caratteristiche dello studio e con la convenzione sottoscritta. La STS porterà gli emendamenti alla valutazione del CEP secondo la SOPCEP002 Rev.2.

Qualsiasi modifica che venga effettuata alla convenzione dopo il parere favorevole del CEP, deve essere oggetto di successiva valutazione.

5.1.4 Modalità di pagamento Oneri Fissi CEP


I promotori di studi clinici profit, al momento della richiesta di parere per l'avvio di uno studio clinico e la valutazione di un emendamento sostanziale, devono versare al CEP degli oneri fissi in misura definita dal DGRT n. 774 del 28/07/2015 per le varie tipologie di studio (sperimentazioni farmacologiche, sperimentazioni cliniche non farmacologiche, studi osservazionali, dispositivi medici, emendamenti). Tali tariffe, presenti nel DGRT sopracitato, sono necessarie per l'assolvimento dei compiti demandati al CEP in termini di istruttoria ed espressione del parere. Il pagamento degli oneri fissi costituisce preconditione obbligatoria alla valutazione del CEP.

C.E.R. - Sezione “Comitato Etico Pediatrico”					
Sperimentazioni Farmacologiche		Emendamenti	Studi Osservazionali	Dispositivi Medici	Sperimentazioni Cliniche non Farmacologiche
Centro Coordinatore	Centro Satellite				
€ 5.000,00	€ 4.000,00	€ 2.000,00	€ 2.000,00	€ 2.000,00	€ 2.000,00

Beneficiario	Coordinate bancarie
RAGIONE SOCIALE: Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer (TELEFONO: 055/56621 FAX: 055/5662334)	BANCA: CR Firenze S.p.A.– Agenzia Firenze Bufalini
SEDE LEGALE: Viale Pieraccini, 24 – 50139 Firenze (FI)	CODICE ABI : 06160 CODICE CAB : 02832
SEDE AMMINISTRATIVA: Viale Pieraccini, 24 – 50139 Firenze (FI)	CONTO CORRENTE: 100000046034
PARTITA IVA: 02175680483	IBAN: IT 83 R061 6002 8321 0000 0046 034
CODICE FISCALE: 02175680483	BIC/SWIFT: CRFIIT3F

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 agli uffici preposti dell'AOU Meyer 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.

	“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

Nel caso di erronei pagamenti degli oneri fissi effettuati dal promotore o dalla CRO e la cui restituzione non sia stata sollecitata, tramite apposita richiesta anche via email, alla Segreteria del CEP entro tre mesi dal ricevimento del pagamento da parte dell’Azienda (fa fede la data del bonifico), quest’ultimo non sarà restituito al promotore o alla CRO.

Gli studi no-profit farmacologici sono esonerati dal pagamento degli oneri fissi, come previsto dal D.L. del 17/12/2004. Per studi no-profit non farmacologici, presentati da enti profit e no-profit in partenariati definiti da appositi contratti, il CEP si riserva la possibilità di chiedere il pagamento di oneri fissi dovuti alla pratica istruttoria, dopo approvazione da parte dell’Ufficio di Presidenza della Regione Toscana e nella misura da questo stabilito.

5.1.5. Trasmissione iniziale della documentazione

Per le *sperimentazioni cliniche farmacologiche* e i relativi emendamenti sostanziali, la trasmissione dei documenti al CEP deve avvenire attraverso l’Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC), gestito dall’AIFA. Come da nota AIFA del 11 luglio 2014 al Comitato Etico devono essere trasmessi i seguenti documenti:

- 1 copia cartacea della CTA Form firmata da OsSC e la sinossi dello studio;
- 2 copie elettroniche (CD-ROM) della documentazione completa scaricata da OsSC.

Nel caso in cui è previsto il parere di uno dei Comitati etici nazionali, quali Istituto Superiore di Sanità, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Ospedale Militare del Celio, (vedi comunicato pubblicato sul sito AIFA il 28.12.12 e successive note) la trasmissione avviene inviando tutti i documenti in:

- 1 copia elettronica (es. CD o chiave USB);
- 1 copia cartacea.

Per *tutte le altre tipologie di studi clinici* deve essere trasmessa:

- copia cartacea della sola Lettera di Intenti;
- 1 copia elettronica di tutti i documenti (CD-ROM).

La documentazione elettronica può essere anticipata per mail, all’indirizzo di posta elettronica del CEP: comitato.etico@meyer.it

L’indirizzo a cui inviare la documentazione è il seguente:

*Comitato Etico Pediatrico,
c/o AOUMeyer,
V.le Pieraccini 24,
50139 Firenze.*


Non vengono presi in considerazione documenti inviati con modalità diverse da quelle precedentemente descritte.

La documentazione sia per nuovi studi che per gli emendamenti deve essere indirizzata anche al Direttore Generale della Struttura presso la quale s’intende svolgere lo studio e, se applicabile, all’Autorità Competente (AIFA e/o Ministero della Salute), secondo le modalità previste da questi enti.

5.1.6. Ricezione della documentazione

I documenti cartacei ed elettronici (CD-ROM), per i quali si richiede la valutazione, vengono protocollati dall’Ufficio Protocollo Centrale dell’AOUMeyer e recapitati alla Segreteria Tecnico-Scientifica c/o Villino Tendi, V.le Pieraccini 28, Firenze.

I documenti in formato elettronico inseriti in OsSC, sono scaricati dagli utenti abilitati e salvati secondo le modalità descritte nel paragrafo 5.1.1 della SOPCEP002 Rev.2.

	“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

5.1.7. Eventuali richieste integrazioni da parte della STS

In seguito alla ricezione della documentazione, la STS ne valuta la completezza e, in caso di documenti mancanti o presentati in modo non corretto, provvede entro 7 giorni di calendario dalla data di ricezione della richiesta di valutazione (fa fede il timbro apposto dall'Ufficio Protocollo Centrale dell'AOUMeyer o la data di inserimento in OsSC) ad inviare apposita richiesta di integrazione documentale per mail sia al promotore che allo sperimentatore locale.

Nel caso di *sperimentazioni farmacologiche* e relativi emendamenti, inseriti in Osservatorio, 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 mail all'indirizzo del CEP (comitato.etico@meyer.it), in un'unica soluzione oppure, se applicabile, tramite le funzioni specifiche da OsSC.

Le richieste di valutazione complete di tutti i documenti e pervenute entro la deadline stabilita dal CEP (vedi Calendario Riunioni CEP sul sitoweb) vengono inserite nell'ordine del giorno della prima seduta utile, così come nel caso di richieste mancanti dei soli documenti centro-specifici inerenti la fattibilità locale dello studio (analisi di impatto aziendale, bozza di convenzione definitiva e curriculum vitae, accettazione e conflitto di interesse dello sperimentatore locale). Non saranno inseriti nell'ordine del giorno delle riunioni del CEP quelle richieste mancanti della seguente documentazione: sinossi, protocollo, fogli informativi e moduli di consenso. In questo caso la pratica viene sospesa finché non pervengono i documenti richiesti.

5.1.8. Valutazione dello studio/emendamento sostanziale da parte del CEP

Al termine della seduta, il CEP, in accordo con il regolamento regionale, sia per gli studi clinici che per gli emendamenti sostanziali 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 Integrazioni/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.

Nel caso in cui il CEP effettui una richiesta di integrazione o modifica durante una seduta e non esprima parere finale, il promotore provvede ad inoltrare alla STS la documentazione integrativa, esclusivamente in formato elettronico, tramite e-mail (comitato.etico@meyer.it), oppure nel caso di *sperimentazioni farmacologiche* e relativi emendamenti, inseriti in Osservatorio, devono essere utilizzate le apposite funzioni dell'OsSC.


La documentazione deve pervenire entro 60 gg dalla data di ricezione del parere, tempo oltre il quale lo studio viene archiviato e considerato ritirato dal promotore.

I documenti che devono essere presentati a seguito di una sospensione da parte del CEP sono i seguenti:

- Lettera di risposta alle osservazioni del CEP, nella quale devono essere riportati i dati identificativi dello studio, eventuali spiegazioni ai quesiti posti dal Comitato e l'elenco dei documenti (con versione e data) che sono stati modificati;
- Documenti modificati a seguito del parere sospensivo, sia in formato *track-change* che *clean*, facendo attenzione ad aggiornare la versione e la data.

Se la documentazione integrativa risulta completa e congrua, lo studio viene inserito dalla STS nella prima seduta utile del CEP.

La stessa procedura vale sia per gli studi clinici che per gli emendamenti sostanziali.

	“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

Le modalità di valutazione da parte della STS e del CEP sono descritte in maniera dettagliata all'interno della SOPCEP002 Rev.2.

5.1.9. Trasmissione del parere

I pareri del CEP sono rilasciati per iscritto e non sono anticipati né telefonicamente né per mail. I pareri vengono inviati per e-mail, sia al promotore che allo sperimentatore locale, entro 10 giorni dalla riunione del CEP. Nel caso di *sperimentazioni farmacologiche* e relativi emendamenti inseriti in Osservatorio, il parere viene rilasciato utilizzando le apposite funzioni dell'OsSC con le stesse tempistiche di cui sopra.

Nel caso di *sperimentazioni farmacologiche* multicentriche o monocentriche in cui il CEP è Comitato Etico Coordinatore (CEC) viene rilasciato Parere Unico entro i termini stabiliti dalla normativa e comunque non oltre i 30 giorni dalla data di ricevimento delle ultime integrazioni.

Nel caso in cui il CEP è Comitato Etico Satellite (CES) viene accettato o rifiutato il parere unico rilasciato dal CEC, come previsto dalla normativa vigente. Eventuali richieste di modifiche alle informazioni per i soggetti (informative e consensi informati) sono gestite secondo le disposizioni AIFA in vigore dal 6 agosto 2015, ossia viene inviata specifica osservazione ai promotori ed agli sperimentatori che ne devono tener conto nella fase di sottomissione di eventuali successivi emendamenti sostanziali.

Nessun soggetto deve essere ammesso a una sperimentazione prima che il CEP ne rilasci parere favorevole. Non devono essere avviate deviazioni o modifiche (emendamenti) al protocollo senza previo parere, tranne nei casi in cui è necessario eliminare pericoli immediati per i soggetti o quando il/i cambiamento/i comportano solo aspetti logistici o amministrativi dello studio (ad es. cambio di monitor, numero di telefono).

Le decisioni del CEP, con le motivazioni e le modalità di ricorso al parere, saranno prontamente comunicate mediante procedura di urgenza, come specificato nei casi di richiesta di uso terapeutico.

5.1.10. Trasmissione e ricezione del provvedimento di autorizzazione

È responsabilità dello sperimentatore locale, con l'eventuale supporto degli Uffici di Ricerca Aziendali, provvedere ad inviare alla STS del CEP copia della Delibera Autorizzativa Aziendale non appena in suo possesso e comunque non oltre i 30 giorni dalla data di approvazione dello studio clinico.

5.2. SOTTOMISSIONE DI UN EMENDAMENTO NON SOSTANZIALE

Il promotore, con l'eventuale supporto dello sperimentatore, redige gli *emendamenti non sostanziali* accompagnando la documentazione con una lettera di intenti in cui si specificano le motivazioni della comunicazione al CEP.


La documentazione deve essere inviata in una sola copia elettronica via mail al seguente indirizzo comitato.etico@meyer.it.

I documenti trasmessi sono esaminati ed inseriti dalla STS nell'ordine del giorno della prima seduta utile del CEP che ne prende atto, ma non rilascia parere scritto, a meno di esplicita richiesta da parte del promotore nella lettera di intenti.

5.3. SOTTOMISSIONE DEI DOCUMENTI PER IL MONITORAGGIO DELLO STUDIO

5.3.1 Trasmissione e ricezione piano di monitoraggio

Lo sperimentatore, con l'eventuale supporto del promotore, deve inviare periodicamente alla STS il piano di monitoraggio necessario a verificare il corretto andamento dello studio, secondo quanto stabilito dall' Art. 21

	“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

del Regolamento Regionale del CER e secondo quanto previsto dalle Good Clinical Practice sulla riconferma di approvazione/riesame degli studi approvati.

Lo sperimentatore e il promotore ricevono, ogni 6 mesi (Gennaio - Luglio) dalla STS il piano di monitoraggio (Allegato 3A SOPCEP001 Rev.2).

Le informazioni centro-specifiche che devono essere inserite riguardano:

- Dati avvio studio;
- Rapporti sullo stato di avanzamento dello studio (*se applicabile*);
- Conclusione dello studio nel centro (*se applicabile*);
- Conclusione dello studio in toto e risultati dello studio (Clinical Study Report) (*se applicabile*).

Lo sperimentatore deve compilare il piano di monitoraggio per ogni studio attivo nel quale risulta sperimentatore principale.

Tale documento deve essere redatto in formato elettronico, stampato, firmato, scannerizzato e inviato alla STS esclusivamente tramite e-mail (comitato.etico@meyer.it) entro 30 giorni dalla ricezione della richiesta da parte della STS.

La compilazione del piano di monitoraggio è prevista per tutti gli studi aperti al momento della richiesta della STS e per tutte le tipologie di studio, sia interventistici che osservazionali.

Per le *sperimentazioni cliniche farmacologiche* i report di avvio studio e di conclusione studio devono essere predisposti e sottomessi secondo le disposizioni normative vigenti.

I piani di monitoraggio vengono analizzati nel corso di riunioni straordinarie del CEP, che si svolgono ogni 6 mesi, durante le quali la STS relaziona sullo stato di avanzamento degli studi e quindi su tutti gli aspetti che connotano il buon andamento, la qualità e la sicurezza dei pazienti coinvolti negli studi clinici approvati dal CEP. Il CEP può riconfermare il parere favorevole, revocare o sospendere il parere favorevole nel caso di situazioni che espongono a rischio i pazienti.

Lo sperimentatore non deve attuare alcuna deviazione dal protocollo né modifica dello stesso senza accordo con lo sponsor e senza previa revisione e parere favorevole documentati da parte del CEP della modifica, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare un rischio immediato per i soggetti oppure quando i cambiamenti implicano solo aspetti logistici od amministrativi dello studio (ad es. cambiamento del responsabile del monitoraggio, cambiamento del recapito telefonico).

5.3.2 Trasmissione e ricezione delle notifiche di sicurezza

In riferimento alla Determinazione AIFA 20 settembre 2012, i rapporti di monitoraggio sulla sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica che devono essere notificati al Comitato Etico sono:


- DSUR (Development Safety Update Reports), che devono essere inviati annualmente a tutti i Comitati Etici coinvolti nella sperimentazione;
- SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions), che devono essere inviati esclusivamente al Comitato Etico che ha rilasciato parere unico.

I suddetti documenti devono essere inviati esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo di posta elettronica (meyer@postacert.toscana.it).

Nei casi di notifiche inerente i SAE (Serious Adverse Events), la trasmissione deve avvenire come sopra riportato.

La STS inserirà la notifica di sicurezza nell'ordine del giorno della prima seduta utile del CEP solo dopo aver valutato la completezza e la congruità della documentazione secondo la procedura riportata in SOPCEP002 Rev.2.

Il CEP ne prenderà atto in seduta, ma non verrà rilasciato parere scritto se non indicato espressamente nella lettera di trasmissione.

	“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

Si invita inoltre il promotore a fare riferimento al seguente link per la gestione delle notifiche di sicurezza a livello nazionale: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/farmacovigilanza-nelle-sperimentazioni-cliniche>.

5.4 TRASMISSIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO

Lo sperimentatore che intende effettuare una richiesta per uso terapeutico di un farmaco sperimentale o di un dispositivo medico deve scaricare dal sito internet del CEP la lista dei documenti necessari per inoltrare la domanda al CEP e i relativi modelli da utilizzare (Allegato 1 spec. A, B, C, D, E, F SOPCEP001 Rev.2).

La documentazione deve essere trasmessa alla STS in formato elettronico tramite e-mail, firmata e datata.

La STS dopo aver valutato la completezza e l'idoneità della documentazione invia il materiale ai componenti del CEP per e-mail che esprimono un parere per via telematica entro 3 giorni dalla richiesta. Entro 7 giorni il parere viene trasmesso al richiedente (vedi SOPCEP002 Rev.2).

Entro tre giorni dall'adozione del parere stesso, la STS trasmette digitalmente all'Agenzia italiana dei farmaci (AIFA) il proprio parere, corredato dalla relativa documentazione, per l'attività di monitoraggio sui diversi usi nominali e programmi di uso terapeutico attivati sul territorio, secondo quanto riportato sul sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/farmaci-ad-uso-terapeutico>.

Il parere è poi ratificato nella successiva seduta utile del CEP.

Nel caso di *Uso Terapeutico con Dispositivo Medico privo di marchio CE* la documentazione deve essere trasmessa al Ministero della Salute secondo le modalità indicate al seguente link: http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=UC&idSrv=A1&flag=P

5.5 SOTTOMISSIONE DI UN CASE REPORT

Lo sperimentatore che intende sottomettere all'attenzione del CEP la valutazione di un Case Report deve visionare sul sito internet del CEP la lista dei documenti necessari e scaricare i relativi modelli da utilizzare (Allegato 6 spec. A, B, C SOPCEP001_Rev.2). Si fa presente che la richiesta deve essere antecedente alla sottomissione dell'eventuale pubblicazione su rivista scientifica. La documentazione deve essere trasmessa alla STS in formato elettronico tramite e-mail, firmata e datata.

La STS dopo aver valutato la completezza e l'idoneità della documentazione inserisce la richiesta nella sezione Notifiche dell'Ordine del Giorno della prima seduta utile.


Il CEP ne prenderà atto in seduta, e verrà rilasciato una presa d'atto scritta, corredata da uno specifico numero di registro.

6. PARAMETRI DI QUALITA'


Numero richieste chiarimenti sulle attività descritte in procedura, ricevute per mail dalla STS da parte dei promotori e registrate sul server del CEP.

7. RIFERIMENTI – BIBLIOGRAFIA

- 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 del Ministero della Salute 8 maggio 2003 (G.U. n. 173 del 28/07/2003) “*Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*”;

	<i>“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

- 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);
- Decreto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali del 7 novembre 2008 (G.U. n. 80 del 06/04/2009) relativo a *“Modifiche ed integrazioni ai decreti 19 marzo 1998, recante «Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali», 8 maggio 2003, recante «Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica» e 12 maggio 2006, recante «Requisiti minimi per l’istituzione, l’organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali»*;
- Decreto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali del 14 luglio 2009 (G.U. n. 213 del 04/09/2009) relativo a *“Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali”*;
- *“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 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*

	<i>“Sottomissione studi ed emendamenti al Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP001 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

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”.*

8. ALLEGATI E MODELLI

- Allegato 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F
- Allegato 2A, 2B
- Allegato 3A
- Allegato 4A
- Allegato 5A, 5B, 5C, 5D
- Allegato 6A, 6B, 6C
- Modello A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12
- Modello B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11
- Modello C1, C2, C3.a, C4.a, C5.a, C6.

I modelli e gli allegati vengono aggiornati all'occorrenza sulla base delle indicazioni regionali, indipendentemente dalla procedura.