
	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

Struttura emittente	Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico Pediatrico della Regione Toscana
Strutture destinatarie	Componenti del Comitato Etico Pediatrico e della Segreteria Tecnico Scientifica

REDATTO	
Farmacista Ospedaliero	Maria Carmela Leo
Biologa	Martina Falconi
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 aggiunta del paragrafo 5.5

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

INDICE

1.	SCOPO.....	3
2.	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	3
3.	GLOSSARIO, SIGLE, ABBREVIAZIONI, ACRONIMI.....	3
4.	RESPONSABILITÀ.....	7
5.	MODALITA' OPERATIVE	
	5.1 Valutazione di uno studio clinico ed emendamento sostanziale.....	8
	5.1.1 Ricezione della documentazione.....	8
	5.1.2 Verifica versamento oneri fissi.....	8
	5.1.3 Fase Istruttoria.....	9
	5.1.4 Redazione della scheda istruttoria.....	9
	5.1.5 Redazione dell'Ordine del Giorno.....	10
	5.1.6 Convocazione della seduta.....	11
	5.1.7 Valutazione dello studio/emendamento.....	12
	5.1.8 Valutazione della Dichiarazione sul Col dello sperimentatore.....	13
	5.1.9 Redazione e rilascio del parere.....	14
	5.1.10 Ricezione del provvedimento di autorizzazione.....	14
	5.2 Valutazione di un emendamento non sostanziale.....	15
	5.3 Valutazione dei documenti per il monitoraggio di uno studio clinico	
	5.3.1 Ricezione e valutazione del piano di monitoraggio.....	15
	5.3.2 Ricezione e valutazione della documentazione sulle notifiche di sicurezza...16	16
	5.4 Valutazione richiesta uso terapeutico.....	16
	5.5 Valutazione dei documenti per <i>Case Report</i>	17
	5.6 Consulenza per studi misti.....	17
	5.7 Incontri CEP per aggiornamento studi in atto.....	17
	5.8 Riesame annuale	
	5.8.1 Riesame annuale degli studi.....	17
	5.8.2 Riesame annuale dell'attività del CEP.....	17
6.	PARAMETRI DI QUALITA'.....	18
7.	BIBLIOGRAFIA	
	7.1 Riferimenti Normativi.....	18
	7.2 Riferimenti Regionali.....	19
8.	ALLEGATI.....	20

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

1. SCOPO

Questa Procedura Operativa Standard (SOP) descrive le procedure, i processi e le responsabilità inerenti la gestione degli studi clinici e degli emendamenti da parte della STS e del Comitato Etico Pediatrico (CEP), in seguito alla ricezione dei documenti da parte dei promotori e dagli altri CE. La STS è coordinata da un responsabile ed è composta da personale di tipo clinico, sanitario e amministrativo, di cui almeno due sono componenti a tempo pieno. In caso di assenza o impedimento temporaneo del responsabile della STS, viene nominato un sostituto tra i componenti della STS.

Il CEP e la STS rispettano quanto disposto dal regolamento regionale (Delibera N° 950 del 03-11-2014) e la loro composizione è deliberata con atto amministrativo del DG AOUMeyer, di norma ogni 3 anni o quando se ne ravvisi la necessità. Il CEP,

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Questa SOP si applica alle modalità di gestione e valutazione di:

- ✓ 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;
- ✓ Sperimentazioni cliniche e studi osservazionali in medicina generale ed in pediatria di libera scelta;
- ✓ Raccolte di dati, retrospettivi o prospettici;
- ✓ Studi definiti a “scopo di tesi”;
- ✓ Emendamenti sostanziali e non sostanziali.

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

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

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

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

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
- 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;

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

- 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".

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

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

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.


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.

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

4. RESPONSABILITÀ

Descrizione delle attività	Figura che svolge l'attività			
	Responsabile STS/Sostituto Temporaneo	Componenti STS	CEP	Promotore
Valutazione di uno Studio Clinico e di un Emendamento Sostanziale				
Ricezione della Documentazione e verifica oneri fissi	R	C	I	C
Fase Istruttoria	R	C	I	I
Redazione della scheda istruttoria	R	C	I	I
Redazione dell'OdG e convocazione della seduta	R	C	I	I
Valutazione dello studio/emendamento sostanziale	C	C	R	I
Valutazione della Dichiarazione sul CoI del PI	C	C	R	I
Rilascio parere	C	C	R	I
Ricezione del provvedimento di autorizzazione	C	R	I	C
Valutazione di un Emendamento NON Sostanziale				
Ricezione della documentazione	R	C	I	C
Valutazione e presa d'atto del CEP	C	C	R	I
Valutazione dei documenti per il monitoraggio di uno studio				
Ricezione del piano di monitoraggio	R	C	C	C
Ricezione della documentazione sulle notifiche di sicurezza	R	C	C	C
Valutazione e presa d'atto del CEP	C	C	R	I
Valutazione richiesta uso terapeutico				
Ricezione della documentazione	R	C	I	C
Valutazione della richiesta per uso terapeutico	C	C	R	I
Valutazione dei documenti per Case Report				
Valutazione dei documenti per <i>Case Report</i>	C	C	R	I
Consulenza per Studi Misti				
Ricezione della Documentazione da parte del CE di Area Vasta competente	R	C	I	I
Valutazione dello studio e rilascio consulenza	C	C	R	I
Riesame Annuale				
Riesame annuale degli Studi	C	C	R	I
Riesame annuale dell'attività del CEP	R	C	C	I
<i>R: Responsabile C: Coinvolto I: Informato</i>				

	<p>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</p>	<p>CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2</p>
	<p>Comitato Etico Pediatrico</p>	

5. MODALITÀ OPERATIVE

5.1 VALUTAZIONE DI UNO STUDIO CLINICO E DI UN EMENDAMENTO SOSTANZIALE

5.1.1 Ricezione della Documentazione

La Segreteria Tecnico-Scientifica (STS) riceve la richiesta di valutazione di uno studio clinico o di un emendamento sostanziale da un promotore, o suo delegato, nonché tutta la documentazione necessaria come da normativa vigente e da Decreto Dirigenziale n° 414 del 10 febbraio 2016.

Le modalità di ricezione della documentazione si distinguono in base alla tipologia di studio:

- per le *sperimentazioni cliniche farmacologiche*, la ricezione del dossier avviene mediante il portale istituzionale dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC), gestito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), il cui responsabile è stato individuato nel coordinatore della STS del CEP;
- per tutte le *altre tipologie di studi* e per le *sperimentazioni cliniche farmacologiche* in cui è coinvolto l'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù (vedi comunicato pubblicato sul sito AIFA il 28.12.12), la ricezione del dossier avviene tramite posta ordinaria o corriere.

La STS provvede a salvare la copia elettronica dei documenti in un'apposita cartella identificante lo studio o l'emendamento sostanziale all'interno di uno specifico server (vedi SOPCEP003 Rev.2) e successivamente provvederà ad inserire lo studio/emendamento all'interno della piattaforma CE-ONLINE. Per dettagli ulteriori si fa riferimento alla Guida all'Utilizzo della Piattaforma – Profilo Segreteria, redatta dal CINECA (Allegato 2A SOPCEP002 Rev.2)

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 responsabile 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. Due componenti della STS verificano che la versione e la data dei documenti riportati nell'elenco della documentazione siano coerenti con i documenti effettivamente inviati.


5.1.2 Verifica versamento Oneri Fissi

Gli oneri fissi sono versati dai promotori 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

	<p align="center">“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</p>	<p align="center">CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2</p>
	<p align="center">Comitato Etico Pediatrico</p>	

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.

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.

5.1.3 Fase Istruttoria

Due componenti della STS verificano che i documenti ricevuti siano:

- Completi, ossia siano presenti tutti i documenti come richiesto dalla normativa vigente e secondo le checklist indicate sul sito internet del CEP (Modello A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12 SOPCEP001 Rev.2);
- Congrui, ossia la modalità di trasmissione della documentazione sia corretta (vedi SOPCEP001 Rev.2), siano riportati versione e data in ogni documento, e sia indicato tra i destinatari della lettera di intenti il Direttore Generale della Struttura presso la quale s’intende svolgere lo studio e, se applicabile, l’Autorità Competente.

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 SOPCEP002 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 responsabile della STS contestualmente ai cambiamenti normativi, in collaborazione con l’ufficio di presidenza regionale.


5.1.4 Redazione della Scheda Istruttoria

Il responsabile della STS, il giorno dopo la deadline dell’invio della documentazione da parte dei promotori, assegna a ciascun componente della STS gli studi per la stesura dell’istruttoria Tecnico-Scientifica. L’istruttoria sarà poi inviata per mail all’indirizzo del comitato etico entro il giorno prima della riunione della Segreteria o completata all’interno della Piattaforma regionale CE-ONLINE.

Al fine di gestire eventuali conflitti di interesse nella procedura di valutazione degli studi, gli studi che prevedono il coinvolgimento del Clinical Trial Office (CTO) dell’AOUMeyer saranno assegnati ai componenti esterni della STS, vale a dire a quei componenti che non risiedono presso l’AOUMeyer.

Il protocollo è valutato utilizzando strumenti internazionali di scrittura e reporting dei protocolli clinici, rivisti a livello regionale in forma di checklist di controllo per la verifica della completezza e del contenuto dei protocolli. Si tratta in particolare dello:

- SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) per gli studi clinici randomizzati controllati;
- STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) per gli studi osservazionali di coorte, caso-controllo o trasversali;
- STREGA (STrengthening the REporting of Genetic Association Studies) per studi genetici;
- QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) per gli studi diagnostici.

	<p align="center">“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</p>	<p align="center">CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2</p>
	<p align="center">Comitato Etico Pediatrico</p>	

Altri strumenti internazionali possono essere adottati secondo quanto riportato sul sito internet www.equator-network.org e sulle riviste di settore internazionalmente riconosciute. Particolare attenzione viene posta al rispetto delle linee guida “ICH Guidelines su Efficacy, Safety e Quality” e alle “Norme UNI EN ISO 14155:2012” riguardo i dispositivi medici.

L’Investigator Brochure (IB) deve contenere informazioni aggiornate e sufficienti relative al farmaco/dispositivo medico oggetto dello studio clinico/indagine clinica tali da giustificare la natura, lo sviluppo e la durata dello studio. Relativamente ai farmaci sono visionati i dati chimici, farmaceutici e tossicologici, nonché quelli relativi alla farmacocinetica e farmacodinamica negli animali e i risultati degli studi precedenti. L’IB può essere sostituita dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) quando il farmaco è autorizzato in uno degli Stati Membri e viene utilizzato secondo quanto previsto dall’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC).

I fogli informativi e di consenso informato e la lettera al medico di medicina generale/pediatra di libera scelta (MMG/PLS) devono essere adeguati nel linguaggio e nella forma. In particolare si verifica: la presenza dei fogli informativi e dei moduli di assenso/consenso per le diverse fasce della popolazione pediatrica (informativa e assenso per pazienti di età compresa tra i 7-13 anni e 14-17 anni), oltre che per i genitori/tutori legali; l’utilizzo di un linguaggio adatto a ciascuna fascia di età e quindi comprensibile per il paziente/genitore/tutore legale e privo di termini tecnici; la presenza della data e dell’ora di consegna delle informative e di firma dei consensi; nonché tutti quegli elementi stabiliti dalla normativa vigente e coerenti con il protocollo. La lettera al MMG/PLS è necessario soprattutto nel caso di sperimentazioni farmacologiche o con medical device.

Le informazioni ed il consenso sul trattamento dei dati personali devono rispettare quanto stabilito dalla normativa vigente del Garante delle Privacy in Italia.

I documenti rientranti nella valutazione di Fattibilità Locale sono: il *modulo di accettazione dello studio clinico* da parte dello sperimentatore (se il promotore è diverso dallo sperimentatore locale); il *Curriculum Vitae* dello sperimentatore locale; il modulo di dichiarazione sul conflitto di interessi; la *dichiarazione di impatto aziendale*, firmata dal Direttore Generale o suo delegato della struttura presso cui si svolge lo studio clinico; eventuali accordi economici, tra il promotore e il centro clinico presso cui si intende svolgere lo studio. 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.

Infine viene valutato anche il Certificato assicurativo, nel caso di studi clinici interventistici, in conformità al D.M. del 14/07/2009.


5.1.5 Redazione dell'Ordine del Giorno (OdG)

La redazione dell’Ordine del Giorno, ossia la scelta degli studi/emendamenti e di tutto il materiale che deve essere valutato dal CEP, viene decisa nel corso della riunione dei componenti della STS, che si svolge 7 giorni prima della seduta del Comitato. Nel caso che un componente della STS sia impossibilitato a partecipare, lo comunica al coordinatore per e-mail ed invia le osservazioni sullo/sugli studio/i da lui visionato/i.

In questi incontri della STS viene effettuata una nuova verifica della completezza di tutti gli elementi da analizzare presenti nelle schede istruttorie e si discutono le eventuali criticità riscontrate dai diversi componenti.

Nell’OdG sono inseriti gli studi completi o mancanti dei soli documenti centro-specifici di fattibilità locale (vedi SOPCEP001 Rev.2).

Qualora durante la riunione delle STS si evidenzino aspetti poco chiari o necessità di integrazioni/modifiche alle informative, così come stabilito dal CEP, il responsabile della STS può anticipare al promotore queste osservazioni per e-mail, che non sono comunque vincolanti per il promotore.

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

In questo caso, le richieste non sono vincolanti, ma la loro accettazione è a discrezione del promotore.

Il promotore può fornire alla STS delle risposte per e-mail anche senza modificare in un primo momento i documenti presentati, riservandosi una loro successiva integrazione dopo l'espressione ufficiale del CEP.

Le richieste di modifica/integrazione alle informative/consensi effettuate prima della seduta del CEP non esauriscono tutte le possibili richieste che il CEP stesso può decidere di formulare nel corso della seduta ufficiale.

Durante questi incontri, la STS, in accordo con il Presidente, valuta la necessità di contattare uno o più consulente/i esterno/i al CEP per relazione su uno o più studi presenti all'Ordine del Giorno secondo quanto descritto nella SOPCEP003 Rev.2.

5.1.6 Convocazione della seduta

Dopo aver stabilito quali studi/emendamenti devono essere valutati nella seduta del CEP, la STS procede alla stesura dell'OdG tramite la piattaforma CE-ONLINE.

Al termine di questa operazione, il coordinatore della STS invia la richiesta di approvazione dell'OdG al Presidente.

Il Presidente del CEP dovrà collegarsi al sistema mediante le sue credenziali di accesso e autorizzare la convocazione della riunione e relativo OdG. Tale autorizzazione è visibile alla Segreteria che può così procedere alla notifica ai componenti. Il sistema provvede ad inviare ai componenti una e-mail con il link per accedere alla riunione.

Contestualmente all'invio della notifica ai componenti tramite la piattaforma CE-ONLINE, il responsabile della STS invia per posta elettronica la convocazione della seduta del Comitato Etico a tutti i componenti del CEP, estendendola anche ai Direttori Sanitari/Scientifici dell'istituzione sede della/e sperimentazione/e presenti all'OdG. Nella e-mail sono allegate le istruttorie predisposte dalla STS, in formato pdf, e l'Ordine del Giorno.

La convocazione della seduta è effettuata almeno 5 giorni prima rispetto alla data della seduta del CEP.

Tutti i documenti da valutare in seduta saranno visibili sia sulla Piattaforma CE-ONLINE sia su un client grafico open source, accessibile mediante credenziali personalizzate rilasciate a ciascun componente del CEP, nel quale la STS provvede a salvare la documentazione da valutare nella seduta.


Per la seduta del Comitato, il coordinatore della STS prepara i seguenti documenti:

- foglio firme;
- copie dell'OdG per ciascun componente;
- materiale elettronico di tutti gli studi/emendamenti in apposita chiavetta USB, da consultare eventualmente in seduta;
- presentazione Power-Point che sintetizzi le osservazioni presenti nelle schede istruttorie.

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

Accedendo con le proprie credenziali private alla piattaforma CE-ONLINE, 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 SOPCEP002 Rev.2).

Il calendario annuale e la sede delle sedute del CEP sono stabilite in occasione dell'ultima seduta di ciascun anno solare e rese disponibili sul sito internet del Comitato, unitamente alle date di scadenza per la presentazione delle richieste di parere (deadline).

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

Il CEP si riunisce con una frequenza ordinaria di 21 giorni, e comunque ogni volta che se ne ravvisi la necessità, in ottemperanza alle esigenze imposte dalla normativa vigente.

5.1.7 Valutazione dello studio/emendamento sostanziale

Il Presidente del CEP apre la seduta dopo che il coordinatore della STS accerta la presenza del quorum previsto dal regolamento (50%+1) e la sussistenza del numero legale per tutto il corso della riunione.

I rappresentanti della Commissione di Valutazione dei Conflitti di Interessi comunicano agli altri componenti chi deve astenersi dalla discussione e/o dalla votazione per ogni specifico studio presente all'Ordine del Giorno (vedi SOPCEP003 Rev.2).

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 o in caso di suo conflitto di interesse specifico, tutte le funzioni presidenziali specifiche o comunque quelle legate allo studio all'origine del Conflitto di Interesse, 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, i componenti, con il supporto del coordinatore della STS, presentano gli studi e gli emendamenti sostanziali all'Ordine del Giorno descrivendone in forma sintetica le caratteristiche ed avanzando osservazioni anche in relazione a quanto indicato nelle schede istruttorie di pre-valutazione.

Nel caso di studi che coinvolgono il Clinical Trial Office (CTO) dell'AOU Meyer, i componenti interni della STS, vale a dire coloro che risiedono presso l'AOU Meyer, presenti in seduta, non parteciperanno alla discussione degli studi, che saranno pertanto esaminati dai soli membri del CEP.


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:

- la pertinenza e la rilevanza dello studio clinico;
- il rapporto rischio/beneficio;
- il protocollo;
- l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
- il dossier dello sperimentatore;
- l'adeguatezza della struttura sanitaria;
- l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura di consenso informato;
- le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o decesso;
- i compensi, i rimborsi o gli emolumenti di qualsiasi natura che vengono corrisposti a fronte dell'esecuzione dello studio;
- le modalità di arruolamento del soggetto.

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.

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.

	<p align="center">“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</p>	<p align="center">CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2</p>
	<p align="center">Comitato Etico Pediatrico</p>	

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. Eventuali richieste di modifiche alle informazioni per i soggetti (informativa e consensi informati) sono gestite secondo le disposizioni AIFA in vigore dal 6 agosto 2015, in particolare il sistema non consente più al Comitato etico del centro satellite di richiedere integrazioni / modifiche centro – specifiche relative alla propria validazione e valutazione della sperimentazione clinica successivamente alla valutazione positiva dell’AC e del CEC. Sarà possibile utilizzare la funzionalità del Forum per effettuare tali richieste, al fine di tracciare l’interazione tra il Richiedente ed il CES. La risposta ad eventuali richieste di integrazioni / modifiche centro – specifiche gestita attraverso il Forum, potrà essere implementata nell’Area documentale dell’OsSC in occasione dell’eventuale successivo emendamento sostanziale che coinvolga anche il CES.

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.

5.1.8 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.

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;

	<p>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</p>	<p>CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2</p>
	<p>Comitato Etico Pediatrico</p>	

- 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.

5.1.9 Redazione e rilascio parere

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 deve riportare 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.

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

Il verbale della seduta viene redatto dal segretario verbalizzante della STS e dal coordinatore della STS entro 3gg dalla seduta. Il verbale della riunione viene redatto attraverso la piattaforma CE-ONLINE.

La bozza del verbale viene rivista dalla STS e poi trasmessa ai componenti del CEP presenti in seduta con la richiesta di inviare eventuali modifiche/integrazioni entro i successivi 3 giorni.

Entro 7 giorni, in mancanza di osservazioni, il verbale si considera definitivo.

Successivamente la STS provvede a stampare i pareri e portarli alla firma del presidente. Il parere firmato viene poi inviato, in forma elettronica, tramite e-mail, dal coordinatore della STS allo sperimentatore locale, al promotore ed alla direzione sanitaria della struttura interessata.

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 SOPCEP003 Rev.2).

5.1.10 Ricezione del provvedimento di autorizzazione

Il componente amministrativo della STS, riceve dallo sperimentatore copia della Delibera Autorizzativa e si occuperà di compilare la scheda “*Dati Amministrativi*” sul portale CE-ONLINE. Nella suddetta scheda deve essere 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.

5.2 VALUTAZIONE DI UN EMENDAMENTO NON SOSTANZIALE

	<p>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</p>	<p>CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2</p>
	<p>Comitato Etico Pediatrico</p>	

La STS riceve la documentazione (copia elettronica) relativa ad un *emendamento non sostanziale*, e controlla che sia presente la lettera di intenti in cui si specificano le motivazioni dell'emendamento.

La STS provvede a salvare la copia elettronica dei documenti 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.

Le cartelle sul server sono nominate secondo le seguenti indicazioni:

- Tipologia del documento (E. NON S.);
- Codice del Protocollo dello studio;
- Cognome dello sperimentatore locale.

Successivamente, la segreteria, esamina e inserisce l'emendamento non sostanziale nell'ordine del giorno della prima seduta utile del CEP. Nel verbale viene annotata 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.

5.3 VALUTAZIONE DEI DOCUMENTI PER IL MONITORAGGIO DI UNO STUDIO CLINICO

5.3.1 Ricezione e Valutazione del Piano di monitoraggio

Per ottemperare all'obbligo di monitoraggio previsto dall' Art. 21 del Regolamento Regionale del CER e in relazione alle diverse fasi e attività previste dalle *Good Clinical Practice (GCP)*, la STS ogni sei mesi (Gennaio - Luglio) richiede agli sperimentatori/promotori per e-mail la compilazione del piano di monitoraggio (Allegato 3 SOPCEP001 Rev.2).

Le informazioni centro-specifiche che devono essere inserite riguardano:

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

Gli sperimentatori/promotori devono rispondere entro 30 giorni dalla ricezione della richiesta, inviando esclusivamente tramite e-mail (comitato.etico@meyer.it) il modulo compilato correttamente e firmato.


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.

Nel caso di *sperimentazioni cliniche farmacologiche* i report di avvio, conclusione e i CSR 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 monitoraggio ricevuti, specifiche per ogni singolo studio, sono inserite, dalla STS all'interno della piattaforma CE-ONLINE nelle apposite sezioni.

La mancata ottemperanza ai propri obblighi informativi da parte dello sperimentatore costituirà elemento di valutazione sull'idoneità dello stesso in caso di eventuali nuove richieste di autorizzazione allo svolgimento di studi clinici.

Nel caso che il CEP venga a conoscenza di violazioni delle norme regolatorie o del contenuto del protocollo di ricerca, segnala il fatto alla Direzione Aziendale della struttura presso cui è in corso la sperimentazione e/o alle Autorità Competenti (Ministero Salute, AIFA) e può revocare il parere favorevole precedentemente espresso.

	<p>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</p>	<p>CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2</p>
	<p>Comitato Etico Pediatrico</p>	

5.3.2 Ricezione e valutazione della documentazione sulle 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.

5.4 VALUTAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO

La STS riceve la documentazione relativa alla richiesta di uso terapeutico di un farmaco o un dispositivo medico e ne valuta la completezza e la congruità e nelle 24h successive la ricezione dei documenti attiva la procedura di urgenza che prevede l’espressione telematica del parere da parte del CEP entro 3gg dalla ricezione della richiesta 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’Agenzia italiana del farmaco (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.

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

5.5 VALUTAZIONE DEI DOCUMENTI PER CASE REPORT

La STS riceve la documentazione (copia elettronica) relativa ad un *Case Report*, e controlla che sia presente la lettera di intenti redatta secondo il modello predisposto (vedi Allegato 6 spec. A SOPCEP001 Rev.2).

La STS provvede a salvare la copia elettronica dei documenti in un'apposita cartella all'interno di uno specifico server locale del CEP, nella sezione dedicata alle Notifiche.

La cartella dovrà essere nominata riportando le iniziali del paziente e il cognome del medico richiedente.

Successivamente, la segreteria, esamina il *Case Report* e lo inserisce nell'ordine del giorno della prima seduta utile del CEP, nella sezione Notifiche. Nel verbale viene annotata una presa d'atto.

Il CEP rilascia una presa d'atto scritta, corredata da uno specifico numero di registro (numerazione progressiva per anno – CS_n/xxxx).

5.6 CONSULENZA PER STUDI MISTI

In presenza di studi clinici che coinvolgono sia soggetti adulti che soggetti in età pediatrica (c.d. studi misti), la legittimità ad esprimere parere è conferita al comitato etico di area vasta competente per la struttura presso la quale si svolge lo studio, ad eccezione degli studi dell'AOUMeyer e dell'IRCCS Fondazione Stella Maris.

L'attività di consulenza 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, tramite la sua Segreteria Scientifica.

In questo caso la documentazione deve essere inviata per e-mail all'indirizzo istituzionale del Comitato Etico e/o tramite la Piattaforma CE-ONLINE.

L'iter procedurale di valutazione dello studio segue quanto riportato al punto 5.1 della presente procedura, con eccezione sulle modalità di invio del parere che deve essere indirizzato alla sola sezione del CER richiedente la valutazione.

In questo caso non viene assegnato un numero di registro parere, anche se lo studio viene normalmente verbalizzato.

5.7 INCONTRI CEP PER AGGIORNAMENTO STUDI IN ATTO

Almeno una volta ogni anno la STS organizza una riunione straordinaria del CEP durante la quale relaziona sullo stato di avanzamento degli studi, focalizzando l'attenzione sui risultati riportati all'interno dei Clinical Study Report degli studi chiusi, ma anche su tutti gli aspetti che connotano il buon andamento, la qualità e la sicurezza dei pazienti coinvolti negli studi clinici approvati dal CEP, nonché sulle capacità di arruolamento.

La STS raccoglie i Clinical Study Report ricevuti nel corso dei 12 mesi antecedenti la riunione e i piani di monitoraggio inviati dagli sperimentatori/promotori.


Entro 10 giorni prima della seduta straordinaria, il coordinatore della STS redige un Ordine del Giorno e invia il Reminder della riunione a tutti i componenti del CEP e della STS.

La data della riunione straordinaria del CEP viene stabilita all'inizio di ogni anno solare.

5.8 RIESAME ANNUALE

5.8.1 Riesame Annuale degli studi

Sulla base di quanto riportato nei piani di monitoraggio ricevuti dalla STS e presentati nel corso della seduta straordinaria, il CEP può decidere se riesaminare uno o più studi e conseguentemente rilasciare un nuovo parere. Il riesame dello studio avviene con le stesse modalità con cui sono valutati i nuovi studi e quindi secondo quanto riportato nella presente SOP nel paragrafo 5.1.

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

5.8.2 Riesame annuale dell'attività del CEP

La STS entro il 28 febbraio di ogni anno redige una relazione relativa alle attività dell'anno precedente che viene presentata alla prima riunione utile del CEP. Nella presentazione vengono riportati i seguenti elementi:

- numero di studi ed emendamenti sostanziali approvati dal CEP nel corso 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;
- 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. PARAMETRI DI QUALITA'

Non previsti.

7. RIFERIMENTI PRINCIPALI


7.1 RIFERIMENTI NORMATIVI

- dalle 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);
- dal Decreto del Ministero della Salute 15 luglio 1997 (GU n.191 del 18/08/1997 - Suppl. Ordinario n. 162) *“Recepimento delle linee guida dell'U.E. di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”*;
- dal 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”*;
- dal Decreto del Ministero della Salute del 17 dicembre 2004 (G.U. n. 43 del 22/02/2005), relativo a *“Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria”*;
- dal Decreto del Ministero della Salute del 12 maggio 2006 (G.U. n. 194 del 22/08/2006), relativo ai *“Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione ed il funzionamento dei Comitati Etici per la sperimentazione clinica dei medicinali”*;
- dalla *“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);
- dal 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*

	<p align="center"><i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i></p>	<p align="center">CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2</p>
	<p align="center">Comitato Etico Pediatrico</p>	

relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali”;

- dal 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”*;
- dalle *“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);
- dal 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»*;
- dal 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”*;
- dalla Legge n. 189/2012 (G.U. n. 263 del 10/11/2012) *“Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”*;
- dal Decreto del Ministero della Salute dell’08 febbraio 2013 (G.U. n. 96 del 24/04/2013), contenente *“Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici”*;
- dalla *“Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica”* (Gazzetta Ufficiale n. 302 del 27 dicembre 2013);
- dal Regolamento UE n. 536/2014 del 16 aprile 2014 *“sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE”*;
- dalla normativa che disciplina la sperimentazione clinica in medicina generale e in pediatria di libera scelta: 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”*;
- dalle disposizioni che regolano gli studi osservazionali: Circolare ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002 (G.U. n. 214 del 12/09/2002); Determinazione AIFA 20 marzo 2008 (G.U. n. 76 del 31/03/2008);
- dalle normative che regolano la sperimentazione clinica dei dispositivi medici: 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)”*.

	<i>“Valutazione studi ed emendamenti da parte del Comitato Etico Pediatrico”</i>	CODICE DOC. SOPCEP002 Rev.2
	Comitato Etico Pediatrico	

- 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”*.

7.2 RIFERIMENTI REGIONALI

- 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”*.

8. ALLEGATI

- Allegato 1 spec. A, B, C, D, E, F, G SOPCEP002 Rev.2
- Allegato 2 spec. A, B SOPCEP002 Rev.2

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