

**LINEE GUIDA E MODULISTICA
PER LA RICHIESTA DI VALUTAZIONE
DI RICERCHE BIOMEDICHE**

***Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica del Comitato Etico per la
Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo, con sede presso
l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona***

Sede

L'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica ha sede presso:

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

c/o Servizio di Farmacia

Ospedale Civile Maggiore

p.le A. Stefani, 1

37126 Verona

tel 045/8123236

fax 045/8123177

email: comitatoetico.veronarovigo@aovr.veneto.it

email PEC: comitatoetico.aovr@pecveneto.it

sito internet: <http://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/comitati/comitato-etico-per-la-sperimentazione-clinica>

La Segreteria del Comitato Etico è disponibile per rispondere telefonicamente a quesiti dalle ore 9.00 alle ore 12.30.

I quesiti possono anche essere inviati via e-mail.

Nuclei per la Ricerca Clinica

Tutta la documentazione da sottoporre al Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo (domande di valutazione di nuovi studi, domande di valutazione di emendamenti, relazioni annuali, chiarimenti a parere sospensivo del CE, ecc...) deve essere inviata dagli Sperimentatori e/o dai Promotori ai Nuclei per la Ricerca Clinica che ne verificano la completezza e la correttezza sostanziale. L'inoltro della suddetta documentazione all'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica del CESC VR-RO viene quindi effettuata dalle Strutture sotto citate quando la pratica risulta sostanzialmente completa e corretta.

***RIPRISTINO OSSERVATORIO NAZIONALE SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
DEI MEDICINALI (OsSC) dal 1 ottobre 2014***

In seguito alla riattivazione dell'OsSC, a far data dal 1 ottobre 2014 la gestione delle nuove Sperimentazioni Cliniche con Farmaco avverrà con modalità telematica.

I Promotori che intendono presentare una domanda di valutazione al CESC VR-RO di una sperimentazione clinica con medicinale, dovranno prima interfacciarsi con i Nuclei per la Ricerca Clinica per la definizione degli aspetti di carattere locale come:

- Definizione Bozza di Convenzione Economica
- predisposizione documentazione centro specifica (compilazione modulo di fattibilità locale e ripartizione degli utili)

Sede dei NRC

□ Per Sperimentazioni presso l' Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Unità di Ricerca Clinica AOUI di Verona

c/o Ufficio Supporto alla Ricerca e Biostatistica

Ospedale Borgo Trento

P.le A. Stefani, 1, 37126 Verona

tel. 045 8127043-7051

email: per gli studi con Promotore NO PROFIT: supporto.noprofit@aovr.veneto.it

per gli studi con Promotore PROFIT: supporto.profit@aovr.veneto.it

□ Per Sperimentazioni presso le Strutture afferenti all' AULSS 9 - Scaligera

Segreteria Nucleo per la Ricerca Clinica Azienda Ulss 9 Scaligera

c/o U.O.S.D. Ricerca Clinica e Valutazione Farmaci

Via Salvo D'Acquisto 7 - 37122 Verona

Tel. 0458076057, Fax 0458076098

e-mail: nrc@aulss9.veneto.it

□ Per Sperimentazioni presso l' Ospedale Sacro Cuore di Negrar

Nucleo per la Ricerca Clinica Farmacia Interna Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria

Via Don Sempredoni, 5 - 37024 Negrar (VR)

Tel.045-601.37.98 Fax 045-601.32.70

E-mail: comitato.etico@sacrocuore.it

□ Per Sperimentazioni presso le Strutture afferenti all' AULSS 5 - Polesana

Nucleo per la Ricerca Clinica (NRC) dell'Azienda Ulss 5

presso Farmacia Ospedaliera P.O. Rovigo

Via Tre Martiri 140 - 45100 Rovigo

Telefono 0425 393208 Fax 0425 394244

Email: Nucleo.RicercaClinica@aulss5.veneto.it

Calendario riunioni

Il CESC VR-RO si riunisce di norma due volte al mese.

Le sperimentazioni vengono messe all'ordine del giorno solo previa presentazione di tutta la documentazione **completa** (sia per quanto riguarda gli aspetti scientifici che per quanto riguarda gli aspetti assicurativi, economici e contrattuali). In caso di eccedenza di pratiche verrà rispettato l'ordine di arrivo alla Segreteria. Inoltre, priorità verrà data alle sperimentazioni precedentemente sospese.

Modulistica

La modulistica necessaria può essere scaricata in formato elettronico dal sito Internet del CESC VR-RO.

La documentazione richiesta a seconda del tipo di studio è riassunta nelle tabelle delle pagine seguenti.

**DOCUMENTAZIONE DA PRESENTARE PER LA RICHIESTA DI ESPRESSIONE DEL
PARERE UNICO SU UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI**

<input type="checkbox"/> Lettera di trasmissione
<input type="checkbox"/> Pagina di copertina contenente il numero EudraCT, stampata dall'OsSC;
<input type="checkbox"/> Modulo di domanda (CTA Form), stampato dall'OsSC e firmato dal Promotore e controfirmato dal PI e dal Direttore di U.O.;
<input type="checkbox"/> Lista Ia completa
<input type="checkbox"/> Se il richiedente non è il promotore, delega del promotore che autorizza a presentare la domanda in sua vece;
<input type="checkbox"/> Elenco delle Autorità Competenti di altri Paesi a cui è stata presentata la domanda e relative decisioni (se o appena disponibili)
<input type="checkbox"/> Attestazione notifica sperimentazione all'AIFA ed eventuale parere espresso
<input type="checkbox"/> Modulo di Fattibilità Locale (Allegato 8A/8B) Allegati: <input type="checkbox"/> Elenco degli Studi Clinici in corso presso il reparto dello Sperimentatore (annuale) (allegato 16) <input type="checkbox"/> Allegato per le Ripartizioni Locali (solo per Studi di Natura Profit) <input type="checkbox"/> Modulo per la Valutazione degli Studi di Non Inferiorità quando applicabile (allegato 5)
<input type="checkbox"/> Bozza di convenzione economica (nel caso di studi no-profit che prevedono un finanziamento esterno, contratto tra promotore e finanziatore) (Allegato 14)
<input type="checkbox"/> PROTOCOLLO di studio (completo di <u>data</u> e numero di versione) e relativi allegati;
<input type="checkbox"/> Documentazione integrativa relativa ai seguenti aspetti (se non già trattati nel protocollo): <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> valutazioni sul rapporto rischio/beneficio; <input type="checkbox"/> rischio previsto dei trattamenti e delle procedure da attuare; <input type="checkbox"/> motivazione per l'inclusione di persone appartenenti a gruppi vulnerabili; <input type="checkbox"/> valutazioni etiche da parte dello sperimentatore coordinatore.
<input type="checkbox"/> SINOSI del protocollo in italiano (completo di <u>data</u> e numero di versione);
<input type="checkbox"/> Copia o riassunto di eventuali <i>scientific advices</i> se disponibili;
<input type="checkbox"/> FOGLIO INFORMATIVO per il paziente e Modulo per il CONSENSO INFORMATO completi di <u>data</u> e numero di versione; (Allegato 17)

<input type="checkbox"/> Modulo per il consenso al trattamento dei dati personali completo di <u>data e numero di versione</u> ; (Allegato 18)
<input type="checkbox"/> Lettera per il medico di famiglia completo di <u>data e numero di versione</u> ;
<input type="checkbox"/> Scheda tecnica del farmaco (RCP) (solo per i prodotti già in commercio nell'UE – può sostituire l'IMPD e l'IB)
<input type="checkbox"/> Investigator's Brochure (IB), completa di <u>data e numero di versione</u> (per i prodotti autorizzati nell'Unione Europea, utilizzati secondo l'AIC, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto può sostituire l'IB);
<input type="checkbox"/> Descrizione di tutte le sperimentazioni in corso con lo stesso IMP (se non già descritte nell'IB)
<input type="checkbox"/> Dossier del Prodotto Medicinale Sperimentale (IMPD completo) che riporti i riassunti delle informazioni relative alla qualità, fabbricazione e analisi di controllo dell'IMP, nonché i dati relativi a studi non clinici e all'impiego clinico (Appendici 1, 2, 3 del Decreto 21.12.2007) – solo nel caso di richiesta di parere unico ;
<input type="checkbox"/> Se l'IMP non è prodotto nell'UE e non ha AIC in UE: a) copia del Certificato dello status GMP di ogni sostanza biologica attiva; b) copia dell'autorizzazione all'importazione nello stato membro e dell'autorizzazione alla produzione dell'Officina del paese terzo dalla quale viene importato l'IMPD, ai sensi dell'art. 13 comma1 del D.Lvo 211/03 e della Direttiva 2001/20/CE; c) copia della Certificazione della persona qualificata di uno stato membro che attesti che il sito di produzione opera in accordo con norme di buona fabbricazione per lo meno equivalenti alle norme di buona fabbricazione in vigore in UE, oppure che ogni lotto di produzione è stato sottoposto a tutte le analisi, test o controlli rilevanti e necessari per confermarne la qualità;
<input type="checkbox"/> Certificato di analisi del prodotto test (qualora le impurezze non siano giustificate dalle specifiche o quando siano rilevate impurezze inattese)
<input type="checkbox"/> Studi sulla sicurezza virale (se applicabile)
<input type="checkbox"/> Eventuali disposizioni particolari (ad es. per sperimentazioni con stupefacenti, radiofarmaci o medicinali contenenti OGM)
<input type="checkbox"/> Esempi di etichetta in italiano dei campioni sperimentali
<input type="checkbox"/> Certificato di idoneità TSE (se vengono utilizzati materiali di origine bovina)
<input type="checkbox"/> Istruzioni per l'inclusione nello studio e altro Materiale da consegnare ai soggetti (questionari, diari, ecc.);

<input type="checkbox"/> Materiale informativo per il pubblico di cui sia prevista la divulgazione tramite mezzi di comunicazione ad ampia diffusione
<input type="checkbox"/> Lettere riassuntive ricevute dall'AIFA relative agli esiti delle ispezioni GCP ricevute dal promotore (se disponibili)
<input type="checkbox"/> Flow-chart dello studio;
<input type="checkbox"/> Polizza assicurativa o certificato di assicurazione;
<input type="checkbox"/> CURRICULUM VITAE sintetico dello sperimentatore;
<input type="checkbox"/> Dichiarazione dello Sperimentatore sul conflitto d'interesse (Allegato 3)
<input type="checkbox"/> Autocertificazione della rispondenza dello studio ai requisiti del D.M. 17/12/04 e copia dell'eventuale contratto tra Promotore e Finanziatore (solo per sperimentazioni con Promotore no profit) (Allegato 2)
<input type="checkbox"/> Ricevuta del versamento all'AOUI/Presidio Ospedaliero dell'AULSS/Ospedale Classificato/presidio Ospedaliero Privato Accreditato quale copertura delle spese di istruttoria (6000€) (solo per sperimentazioni con Promotore commerciale)
<input type="checkbox"/> Cessione in comodato d'uso di attrezzature sanitarie/informatiche – se pertinente;

**DOCUMENTAZIONE DA PRESENTARE PER LA RICHIESTA DI
VALUTAZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA CON FARMACI**

<input type="checkbox"/> Lettera di trasmissione
<input type="checkbox"/> Pagina di copertina contenente il numero EudraCT, stampata dall'OsSC;
<input type="checkbox"/> Modulo di domanda (CTA Form), stampato dall'OsSC e firmato dal Promotore e controfirmato dal PI e dal Direttore di U.O.;
<input type="checkbox"/> Lista Ib completa
<input type="checkbox"/> Se il richiedente non è il promotore, delega del promotore che autorizza a presentare la domanda in sua vece;
<input type="checkbox"/> Attestazione notifica sperimentazione all'AIFA ed eventuale parere espresso
<input type="checkbox"/> Modulo di Fattibilità Locale (Allegato 8A/8B) Allegati: <input type="checkbox"/> Elenco degli Studi Clinici in corso presso il reparto dello Sperimentatore (annuale) (allegato 16) <input type="checkbox"/> Allegato per le Ripartizioni Locali (solo per Studi di Natura Profit) <input type="checkbox"/> Modulo per la Valutazione degli Studi di Non Inferiorità quando applicabile (allegato 5)
<input type="checkbox"/> Bozza di convenzione economica (nel caso di studi no-profit che prevedono un finanziamento esterno, contratto tra promotore e finanziatore) (Allegato 14)
<input type="checkbox"/> PROTOCOLLO di studio (completo di <u>data e numero di versione</u>) e relativi allegati;
<input type="checkbox"/> SINOSSE del protocollo in italiano (completo di <u>data e numero di versione</u>);
<input type="checkbox"/> Copia o riassunto di eventuali <i>scientific advices</i> se disponibili;
<input type="checkbox"/> FOGLIO INFORMATIVO per il paziente e Modulo per il CONSENSO INFORMATO completi di <u>data e numero di versione</u> ; (Allegato 17)
<input type="checkbox"/> Modulo per il consenso al trattamento dei dati personali completo di <u>data e numero di versione</u> ; (Allegato 18)
<input type="checkbox"/> Lettera per il medico di famiglia completo di <u>data e numero di versione</u> ;
<input type="checkbox"/> Materiale informativo per il pubblico di cui sia prevista la divulgazione tramite mezzi di comunicazione ad ampia diffusione
<input type="checkbox"/> Investigator's Brochure (IB), completa di <u>data e numero di versione</u> (per i prodotti autorizzati nell'Unione Europea, utilizzati secondo l'AIC, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto può sostituire l'IB);

<input type="checkbox"/> Istruzioni per l'inclusione nello studio e altro Materiale da consegnare ai soggetti (questionari, diari, ecc.);
<input type="checkbox"/> Parere Unico espresso dal centro coordinatore (se disponibile, altrimenti indicare la data di inoltro della lettera di trasmissione al Centro Coordinatore);
<input type="checkbox"/> Flow-chart dello studio;
<input type="checkbox"/> Polizza assicurativa o certificato di assicurazione;
<input type="checkbox"/> CURRICULUM VITAE sintetico dello sperimentatore;
<input type="checkbox"/> Dichiarazione dello Sperimentatore sul conflitto d'interesse (Allegato 3)
<input type="checkbox"/> Autocertificazione della rispondenza dello studio ai requisiti del D.M. 17/12/04 e copia dell'eventuale contratto tra Promotore e Finanziatore (solo per sperimentazioni con Promotore no profit) (Allegato 2)
<input type="checkbox"/> Ricevuta del versamento all'AOUI/Presidio Ospedaliero dell'AULSS/Ospedale Classificato/presidio Ospedaliero Privato Accreditato quale copertura delle spese di istruttoria (3000€) (solo per sperimentazioni con Promotore commerciale)
<input type="checkbox"/> Cessione in comodato d'uso di attrezzature sanitarie/informatiche – se pertinente;

DOCUMENTAZIONE DA PRESENTARE PER LA RICHIESTA DI VALUTAZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA CON DISPOSITIVI MEDICI

<input type="checkbox"/> Lettera di trasmissione;
<input type="checkbox"/> Se il richiedente non è il promotore, delega del promotore che autorizza a presentare la domanda in sua vece;
<input type="checkbox"/> Modulo di Fattibilità Locale (Allegato 8A/8B) Allegati: <input type="checkbox"/> Elenco degli Studi Clinici in corso presso il reparto dello Sperimentatore (annuale) (allegato 16) <input type="checkbox"/> Allegato per le Ripartizioni Locali (solo per Studi di Natura Profit) <input type="checkbox"/> Modulo per la Valutazione degli Studi di Non Inferiorità quando applicabile (allegato 5)
<input type="checkbox"/> Bozza di convenzione economica (nel caso di studi no-profit che prevedono un finanziamento esterno, contratto tra promotore e finanziatore) (Allegato 14)
<input type="checkbox"/> PROTOCOLLO di studio (completo di <u>data e numero di versione</u>) e relativi allegati;
<input type="checkbox"/> SINOSSE del protocollo in italiano (completo di <u>data e numero di versione</u>); (Allegato 10)
<input type="checkbox"/> FOGLIO INFORMATIVO per il paziente e Modulo per il CONSENSO INFORMATO completi di <u>data e numero di versione</u> ; (Allegato 17)
<input type="checkbox"/> Modulo per il consenso al trattamento dei dati personali completo di <u>data e numero di versione</u> ; (Allegato 18)
<input type="checkbox"/> Lettera per medico di famiglia completo di <u>data e numero di versione</u> ;
<input type="checkbox"/> Elenco centri partecipanti e relativi sperimentatori responsabili e con indicazione del Centro Coordinatore;
<input type="checkbox"/> Rappresentazione schematica dello studio (Flow-chart);
<input type="checkbox"/> Analisi dei rischi del dispositivo in esame
<input type="checkbox"/> Scheda tecnica del dispositivo in esame e istruzioni in italiano del dispositivo;
<input type="checkbox"/> Certificato del marchio CE (per sperimentazioni con dispositivi medici in commercio)
<input type="checkbox"/> Notifica della sperimentazione al Ministero della Salute (per sperimentazioni con dispositivi medici senza marchio CE o per una nuova indicazione/destinazione d'uso) – o dichiarazione che la Notifica avverrà non appena ottenuti i pareri dei Comitati Etici per la Sperimentazione Clinica di tutti i centri coinvolti;
<input type="checkbox"/> Polizza assicurativa o certificato assicurativo;

<input type="checkbox"/> Curriculum Vitae breve dello Sperimentatore;
<input type="checkbox"/> Dichiarazione dello Sperimentatore sul conflitto d'interesse (Allegato 3)
<input type="checkbox"/> Autocertificazione della rispondenza dello studio ai requisiti del D.M. 17/12/04 e copia dell'eventuale contratto tra Promotore e Finanziatore (solo per sperimentazioni con Promotore no profit) (Allegato 2)
<input type="checkbox"/> Ricevuta del versamento all'AOU/Presidio Ospedaliero dell'AULSS/Ospedale Classificato/presidio Ospedaliero Privato Accreditato quale copertura delle spese di istruttoria (3000€ o 6000€ se Centro Coordinatore) (solo per sperimentazioni con Promotore commerciale)
<input type="checkbox"/> Parere Unico del CE del Centro Coordinatore (se applicabile)

**DOCUMENTAZIONE DA PRESENTARE PER LA RICHIESTA DI
VALUTAZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE
SENZA FARMACI/DISPOSITIVI**

<input type="checkbox"/> Lettera di trasmissione;
<input type="checkbox"/> Se il richiedente non è il promotore, delega del promotore che autorizza a presentare la domanda in sua vece;
<input type="checkbox"/> Modulo di Fattibilità Locale (Allegato 8A/8B) Allegati: <input type="checkbox"/> Elenco degli Studi Clinici in corso presso il reparto dello Sperimentatore (annuale) (allegato 16) <input type="checkbox"/> Allegato per le Ripartizioni Locali (solo per Studi di Natura Profit) <input type="checkbox"/> Modulo per la Valutazione degli Studi di Non Inferiorità quando applicabile (allegato 5)
<input type="checkbox"/> Bozza di convenzione economica (nel caso di studi no-profit che prevedono un finanziamento esterno, contratto tra promotore e finanziatore) (Allegato 14)
<input type="checkbox"/> PROTOCOLLO di studio (completo di <u>data e numero di versione</u>) e relativi allegati;
<input type="checkbox"/> SINOSSE del protocollo in italiano (completo di <u>data e numero di versione</u>); (Allegato 11)
<input type="checkbox"/> FOGLIO INFORMATIVO per il paziente e Modulo per il CONSENSO INFORMATO completi di <u>data e numero di versione</u> ; (Allegato 17)
<input type="checkbox"/> Modulo per il consenso al trattamento dei dati personali completo di <u>data e numero di versione</u> ; (Allegato 18)
<input type="checkbox"/> Lettera per il medico di famiglia completa di <u>data e numero di versione</u> ;
<input type="checkbox"/> Scheda per la raccolta dei dati ("CRF");
<input type="checkbox"/> Scheda tecnica/manuale per l'operatore/altra documentazione relativi al trattamento sperimentale oggetto dello studio: specificare:
<input type="checkbox"/> Indicazioni per l'inclusione nello studio e altro Materiale da consegnare ai pazienti (diari, questionari, ecc);
<input type="checkbox"/> Elenco aggiornato dei centri partecipanti e dei relativi responsabili;
<input type="checkbox"/> Eventuali PARERI (positivi e negativi) di altri Comitati Etici per la Sperimentazione Clinica;
<input type="checkbox"/> Rappresentazione schematica dello studio (Flow-chart);

<input type="checkbox"/> Polizza assicurativa o certificato assicurativo;
<input type="checkbox"/> CURRICULUM VITAE sintetico dello sperimentatore;
<input type="checkbox"/> Dichiarazione dello Sperimentatore sul conflitto d'interesse (Allegato 3)
<input type="checkbox"/> Autocertificazione della rispondenza dello studio ai requisiti del D.M. 17/12/04 e copia dell'eventuale contratto tra Promotore e Finanziatore (solo per sperimentazioni con Promotore no profit) (Allegato 2)
<input type="checkbox"/> Ricevuta del versamento all'AOUI/Presidio Ospedaliero dell'AULSS/Ospedale Classificato/presidio Ospedaliero Privato Accreditato quale copertura delle spese di istruttoria (3000€ o 6000€ se Centro Coordinatore) (solo per sperimentazioni con Promotore commerciale)
<input type="checkbox"/> Cessione in comodato d'uso di attrezzature sanitarie/informatiche – se pertinente;

**DOCUMENTAZIONE DA TRASMETTERE PER LA PRESENTAZIONE DI UNO
STUDIO OSSERVAZIONALE**

Lettera di trasmissione;

Se il richiedente non è il promotore, delega del promotore che autorizza a presentare la domanda in sua vece;

Modulo di Fattibilità Locale (Allegato 8A/8B)

Allegati:

Elenco degli Studi Clinici in corso presso il reparto dello Sperimentatore (annuale) (allegato 16)

Allegato per le Ripartizioni Locali (solo per Studi di Natura Profit)

Bozza di convenzione economica (nel caso di studi no-profit che prevedono un finanziamento esterno, contratto tra promotore e finanziatore) (Allegato 14)

PROTOCOLLO di studio (completo di data e numero di versione) e relativi allegati;

SINOSI del protocollo in italiano (completo di data e numero di versione); (Allegato 12)

FOGLIO INFORMATIVO per il paziente e Modulo per il CONSENSO INFORMATO completi di data e numero di versione; (Allegato 17)

Modulo per il consenso al trattamento dei dati personali completo di data e numero di versione; (Allegato 18)

Lettera per il medico di famiglia completa di data e numero di versione;

Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni

Attestazione di inserimento dello studio nel Registro Studi Osservazionali dell'AIFA (quando previsto)

Elenco centri partecipanti e relativi sperimentatori responsabili, con indicazione del Centro Coordinatore;

Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio (Allegato 4)

Scheda per la Raccolta Dati (CRF) o elenco dettagliato delle informazioni da raccogliere;

CURRICULUM VITAE sintetico dello sperimentatore;

Dichiarazione dello Sperimentatore sul conflitto d'interesse (Allegato 3)

Autocertificazione della rispondenza dello studio ai requisiti del D.M. 17/12/04 e copia dell'eventuale contratto tra Promotore e Finanziatore (solo per sperimentazioni con Promotore no profit) (Allegato 2)

Ricevuta del versamento all'AOU/Presidio Ospedaliero dell'AULSS/Ospedale Classificato/presidio Ospedaliero Privato Accreditato quale copertura delle spese di istruttoria (3000€ o 6000€ nel caso di CE Coordinatore di Studio Osservazionale Prospettico con Farmaco) (solo per studi con Promotore commerciale)

EMENDAMENTO SOSTANZIALE

Modulo di Domanda di Autorizzazione all'AIFA e di Parere al Comitato Etico per un Emendamento Sostanziale ad una Sperimentazione Clinica dei Medicinali ad Uso Umano (firmato dal Promotore e controfirmato dal PI e dal Direttore di U.O.); oppure negli altri casi Domanda di autorizzazione firmata dallo sperimentatore locale (Allegato 6)

Lettera di trasmissione datata e firmata;

Aggiornamento sullo stato di avanzamento dello studio a livello locale (Allegato 9)

Testo dell'emendamento

Modulo di domanda di autorizzazione alle autorità competenti e di parere ai comitati etici (CTA Form) sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano aggiornata (se applicabile);

Estratto dei documenti modificati che tenga traccia degli aspetti emendati (se applicabile);

Nuova versione dei documenti modificati, con evidenziate le modifiche apportate, contraddistinta da numero aggiornato di versione e data (se applicabile); specificare:

Parere espresso dal Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica del Centro Coordinatore – se disponibile - altrimenti indicare la data di inoltro della lettera di trasmissione al Centro Coordinatore;

Integrazione al contratto economico (se pertinente);

Estensione del certificato di assicurazione (se pertinente).

Ricevuta del versamento all'AOUI/Presidio Ospedaliero dell'AULSS/Ospedale Classificato/presidio Ospedaliero Privato Accreditato quale copertura delle spese di istruttoria (1000€) (solo per sperimentazioni con Promotore commerciale)

Altro (specificare):

USO TERAPEUTICO AI SENSI DEL DM 8/05/2003

Modulo di RICHIESTA DI USO TERAPEUTICO DI MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA AL COMITATO ETICO (Allegato 7)

Protocollo (come definito ai sensi del DM 07/09/2017 art. 4 comma 1)

Scheda raccolta dati secondo la logica di uno studio osservazionale (CRF);

Informativa destinata al paziente e modulo di consenso informato;

Lettera per il medico di famiglia completa di data e numero di versione;

Dichiarazione della ditta di fornitura gratuita del farmaco in conformità alla DGR n. 685 del 13 maggio 2014 (Allegato 15);

SCHEDA TECNICA o

Investigator's Brochure farmaco o

Letteratura che riporti almeno uno studio in cui è stato somministrato il farmaco in oggetto a pazienti comparabili a quelli cui si intende somministrare lo stesso farmaco

Curriculum Vitae sintetico del Medico Responsabile;

Documentazione attestante la produzione del medicinale secondo GMP in accordo alla normativa nazionale e comunitaria;

Altro (specificare):

DOCUMENTAZIONE NECESSARIA PER LA VALUTAZIONE DI UNO STUDIO

Tutta la documentazione da sottoporre al Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo (domande di valutazione di nuovi studi, domande di valutazione di emendamenti, relazioni annuali, chiarimenti a parere sospensivo del CESC, ecc...) deve essere inviata dagli Sperimentatori e/o dai Promotori ai Nuclei per la Ricerca Clinica di riferimento per la Struttura che ne verificano la completezza e la correttezza sostanziale.

L'inoltro della suddetta documentazione all'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica del CESC VR-RO viene quindi effettuata dalle Strutture sopra citate quando la pratica risulta sostanzialmente completa e corretta.

Con il ripristino dell'OsSC dal 1 ottobre 2014, la sottomissione delle nuove sperimentazioni cliniche con medicinali avverrà con modalità telematica. Gli Sperimentatori e i Promotori dovranno contattare i NRC per la predisposizione della documentazione locale (Modulo di fattibilità locale, definizione Bozza convenzione economica).

Per la gestione delle sperimentazioni cliniche con medicinali ed emendamenti sostanziali al di fuori dell'OsSC (CTA già valutate o in corso di valutazione al 1 ottobre 2014, eventuali emendamenti sostanziali relativi a sperimentazioni già valutate o in corso di valutazione da parte dell'AIFA/Comitato Etico al 1 ottobre 2014), si seguirà l'iter previsto per la presentazione degli altri studi.

Nel caso di invio di documenti aggiornati, in risposta alle richieste di chiarimenti a Parere sospensivo, devono sempre essere inviate anche le liste IA o IB aggiornate.

Si precisa che, la data riportata nel Calendario Riunioni CE disponibile nel sito, relativo alla "Data entro la quale la documentazione deve essere completa" corrisponde alla data entro la quale i documenti devono essere inviati completi ai Nuclei per la Ricerca Clinica che provvederanno poi all'inoltro della documentazione all'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica.

Viene richiesta la presentazione di 1 copia di tutta la documentazione in formato cartaceo e di 1 copia su supporto elettronico (CD o Pen-drive).

Come prevede la Comunicazione AIFA "Ripristino dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC)", per la sottomissione delle nuove Sperimentazioni Cliniche con Medicinali gestite tramite OsSC, la trasmissione di documenti cartacei da parte dei richiedenti (promotori e organizzazioni diverse dai promotori quali CRO/affiliate locali dei promotori) è limitata ai seguenti documenti:

- domanda di sperimentazione (appendice 5) o domanda di emendamento sostanziale firmata (appendice 9) generata da OsSC, firmata in originale
- sinossi del protocollo (studio iniziale)
- due copie della documentazione completa scaricata da OsSC (cd-rom)

Qualora ad un medesimo studio prendano parte più Unità Operative delle strutture afferenti al CESC VR-RO, con arruolamento indipendente di propri pazienti, per ciascun reparto si dovrà considerare l'apertura di una pratica propria, con la presentazione della documentazione richiesta.

Se invece più Unità Operative della stessa struttura collaborano ad un medesimo studio, svolgendo porzioni diverse della ricerca, la domanda dovrà essere presentata unicamente dall'UO presso cui verrà effettuata la parte preponderante della ricerca e dovrà essere corredata da opportune dichiarazioni di collaborazione delle altre UU.OO. partecipanti, nelle quali vengano specificate le attività effettuate da ciascuna UO.

A seguire, vengono riportate alcune indicazioni che possono risultare utili per la preparazione dei documenti principali da presentare al CESC VR-RO.

Si sottolinea che per gli aspetti non trattati dal presente documento rimangono valide e da applicarsi tutte le indicazioni riportate dalla normativa vigente in materia.

1. Domanda di autorizzazione

E' richiesta per tutti i tipi di studio, sia che si tratti di sperimentazione clinica, che di studio osservazionale o di protocollo di uso compassionevole.

Si distinguono:

- Domanda di autorizzazione ad una sperimentazione clinica con farmaci: si utilizza il "MODULO DI DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'AIFA E DI PARERE AL COMITATO ETICO PER UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI AD USO UMANO" ("CTA form"), Il documento deve essere sottoscritto dal Promotore della ricerca, dallo Sperimentatore e dal rispettivo Direttore di Unità Operativa Complessa e corredato dalla lista Ia o Ib (a seconda del caso) opportunamente compilata e aggiornata.

Si precisa che la Lista Ia o Ib presente nel CTA form sarà allegata al verbale di approvazione come elenco dei documenti inviati, in accordo alla normativa vigente. A tal proposito si suggerisce di inserire nella lista tutti i documenti trasmessi, inclusi quelli centro specifici. Considerando la presenza di pochi campi liberi nella suddetta lista Ia si consiglia di inserire i documenti per i quali non siano stati previsti campi al punto 3.1.1.

- Per le richieste di autorizzazione ad una
 - Sperimentazione Clinica con Dispositivo Medico
 - Sperimentazione Clinica senza farmaci/dispositivi: studi che non hanno l'obiettivo di valutare l'uso di farmaci o dispositivi medici ma che prevedono esami, procedure e/o visite aggiuntive o diverse rispetto alla normale pratica clinica. Rientrano quindi in questo ambito le seguenti tipologie di studi: studi di ricerca di base, studi per testare nuove procedure clinico/diagnostiche, studi con l'utilizzo di integratori/alimenti, studi di validazione, istituzione di biobanche e altre tipologie di ricerche.
 - Studio Epidemiologico/osservazionale: Nel caso di nuovi studi osservazionali farmacologici, deve essere inviato anche il modulo previsto da AIFA nel periodo di sospensione dei sistemi informativi del RSO.

La domanda di autorizzazione viene sostituita dalla compilazione del Modulo di Fattibilità Locale.

- Domanda di autorizzazione ad un protocollo di uso compassionevole: si utilizza il modello predisposto da questo Comitato, che deve essere compilato e firmato dal Clinico richiedente e dal rispettivo Direttore di Unità Operativa Complessa.
- Domanda di autorizzazione ad un emendamento sostanziale: si utilizza il "Modulo di Domanda di Autorizzazione all'AIFA e di Parere al Comitato Etico per un Emendamento Sostanziale ad una Sperimentazione Clinica dei Medicinali ad Uso Umano" (firmato dal Promotore e controfirmato dal PI e dal Direttore di U.O.); negli altri casi si utilizza il modello predisposto da questo Comitato.

2. Riassunto in italiano dello studio

E' richiesto per tutti i tipi di studio. Si distinguono i seguenti casi:

- Sperimentazione clinica con farmaci: è accettata la presentazione del documento nella forma prevista dal Promotore;

- Sperimentazione clinica con dispositivo medico dotato di marchio CE applicabile alla destinazione d'uso proposta: si chiede la compilazione del documento secondo l'apposito modulo predisposto da questo Comitato;
- Sperimentazione clinica con dispositivo medico privo di marchio CE applicabile alla destinazione d'uso proposta: poiché per queste indagini cliniche è prevista la trasmissione al Ministero della Salute di una sintesi dello studio secondo il modulo predisposto dal Ministero stesso e riportato nel D.M. 02/08/05, si chiede di presentare il documento secondo la modulistica ministeriale;
- Sperimentazione senza farmaci/dispositivi: si chiede la compilazione del documento secondo l'apposito modulo predisposto da questo Comitato.
- Studio osservazionale/epidemiologico: si chiede la compilazione del documento secondo l'apposito modulo predisposto da questo Comitato.

3. Videata attestante l'inserimento dello studio nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica

Al momento non applicabile

4. Videata attestante l'inserimento dello studio nel Registro Studi Osservazionali

Al momento, inviare modulo previsto da AIFA nel periodo di sospensione dei sistemi informativi del RSO.

5. Notifica sperimentazione alle Autorità centrali

Per le Sperimentazioni Cliniche con Medicinali gestite al di fuori dell'OsSC:

Per le sperimentazioni cliniche di fase I e per le sperimentazioni cliniche con prodotti per terapie avanzate (ATIMP) è richiesta la trasmissione di un opportuno documento che attesti la notifica della sperimentazione clinica all'autorità competente e la formale autorizzazione scritta. Per le altre sperimentazioni cliniche con medicinali va trasmessa la comunicazione AIFA con la "DATA DI AVVIO PROCEDURA" da cui far decorrere i tempi previsti per legge.

La valutazione dello studio da parte del CESC VR-RO viene effettuata in parallelo rispetto alla valutazione da parte dell'Autorità Competente. Nel caso in cui comunque, al momento della presentazione dello studio a questo Comitato Etico, risultasse già disponibile l'esito della valutazione dello studio da parte dell'autorità centrale, o comunque della corrispondenza intercorsa tra il promotore dello studio e la medesima autorità, tale materiale dovrebbe essere trasmesso a questo Comitato.

In ogni caso, dopo l'eventuale approvazione dello studio da parte del CESC VR-RO, l'avvio della ricerca rimane comunque subordinato anche all'acquisizione dell'approvazione della ricerca da parte dell'autorità competente, che si chiede di trasmettere a questo Comitato non appena disponibile.

Le sperimentazioni cliniche nelle quali si utilizza un dispositivo medico privo di marchio CE o con marchio CE rilasciato per una destinazione d'uso diversa da quella oggetto della

sperimentazione proposta, devono essere notificate dallo Sponsor dello studio al Ministero della Salute, che valuta la sperimentazione e rilascia il proprio parere (anche tramite silenzio-assenso dopo 60 giorni dal ricevimento della domanda). Un riscontro dell'avvenuta notifica dell'indagine clinica al Ministero della Salute deve essere allegato alla documentazione presentata al CESC VR-RO: a questo scopo, poiché la notifica al Ministero viene effettuata tramite raccomandata con avviso di ricevuta, si chiede di inviare copia della cartolina attestante il ricevimento della documentazione da parte del Ministero. Unitamente a questo, si chiede inoltre di inviare copia della corrispondenza intercorsa tra Fabbricante/Promotore e Ministero.

Dopo l'eventuale approvazione dello studio da parte del CESC VR-RO, l'avvio della ricerca è comunque subordinato all'approvazione ministeriale.

Qualora venga applicato il silenzio/assenso per la valutazione da parte dell'Autorità Centrale, il Promotore dovrà comunicare all'USTS del CESC VR-RO e ai NRC la scadenza del suddetto termine, per procedere alla predisposizione degli eventuali documenti autorizzativi.

Per le Sperimentazioni Cliniche con Medicinali gestite tramite OsSC, l'avvio procedura e i tempi di legge, anche in merito ad eventuali richieste di integrazione documentale/obiezioni, sono determinati e tracciati dal sistema.

6. Indicazioni specifiche per i protocolli di genetica/farmacogenetica

Fare riferimento al documento "Raccomandazioni per l'utilizzo e la conservazione di materiale biologico umano a scopo di ricerca".

7. Dossier per lo sperimentatore (Investigator's Brochure)

Il Dossier per lo Sperimentatore (IB) è una raccolta di dati clinici e non clinici, sul/i prodotto/i in sperimentazione che sono di pertinenza per lo studio del/i prodotto/i nell'uomo. Il suo scopo è quello di fornire agli sperimentatori e alle persone coinvolte nello studio clinico informazioni che rendano più agevole la comprensione del rationale del protocollo e l'aderenza a diversi fattori chiave del protocollo, quali il dosaggio, la frequenza/l'intervallo delle dosi, i metodi di somministrazione e le procedure per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. La IB rappresenta, inoltre uno strumento di conoscenza per la gestione clinica dei soggetti durante la sperimentazione. Le informazioni devono essere presentate in una forma concisa, semplice, oggettiva, equilibrata e non promozionale che permetta al clinico, o al potenziale sperimentatore, di comprenderle chiaramente e di fare una valutazione imparziale rischio-beneficio circa l'approvazione dello studio proposto.

Il tipo e l'ampiezza delle informazioni disponibili possono essere diversi in relazione allo stadio di sviluppo del prodotto in sperimentazione. Una IB di ampio contenuto può non essere necessaria se il prodotto in studio è in commercio e la sua farmacologia è largamente conosciuta dalla classe medica. Se un prodotto in commercio deve essere studiato per un nuovo impiego (cioè una nuova indicazione) deve essere preparata una specifica IB per il nuovo impiego proposto. La IB deve essere rivista almeno una volta all'anno e sottoposta a revisione per quanto necessario in accordo alle procedure scritte

dello sponsor. In relazione allo stadio di sviluppo del prodotto o nel caso si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti, una revisione più frequente può essere appropriata. Comunque, in accordo con la Good Clinical Practice, nuove informazioni di rilievo possono essere così importanti da dover essere comunicate agli sperimentatori e possibilmente ai Comitati Etici Indipendenti (CE) e/o alle autorità regolatorie ancor prima di essere incluse nella IB revisionata. Generalmente, è responsabilità del promotore assicurare che l'aggiornamento della IB sia reso disponibile allo/gli sperimentatore/i ed è responsabilità degli sperimentatori fornire la IB aggiornata ai CE responsabili per lo studio.

Nel caso in cui uno studio promosso da uno sperimentatore, lo sperimentatore-promotore deve accertare di poter disporre di un dossier sul prodotto fornito dal fabbricante commerciale. Se il prodotto in studio è fornito dallo sperimentatore-promotore, allora questi deve fornire le necessarie informazioni al personale coinvolto nella sperimentazione. Nel caso in cui la preparazione di una IB formale sia inattuabile, lo sperimentatore-promotore deve ampliare, in sostituzione della IB, la sezione del protocollo clinico riguardante le conoscenze preliminari disponibili che rappresentano il razionale dello studio.

Di seguito si riporta un esempio di indice del dossier dello sperimentatore relativo ad un farmaco:

- Indice
- Riassunto
- Introduzione
- Formulazione e proprietà fisico-chimiche e farmaceutiche
- Studi non clinici
- Farmacologia non clinica
- Farmacocinetica e metabolismo negli animali
- Tossicologia
- Effetti nell'uomo
- Farmacocinetica e metabolismo nell'uomo
- Sicurezza ed efficacia
- Esperienze di commercializzazione del prodotto
- Riassunto dei dati e guida per lo sperimentatore

Un esempio di indice del dossier dello sperimentatore relativo ad un dispositivo medico è il seguente:

- Indice
- Riassunto
- Introduzione
- Caratteristiche tecniche del dispositivo e dei materiali di cui è costituito
- Sintesi e conclusioni dell'analisi dei rischi
- Precedenti studi preclinici: biocompatibilità, studi in vitro, studi ex vivo, studi in vivo in modelli animali
- Precedenti studi clinici del dispositivo in esame
- Precedenti studi clinici con altri dispositivi simili
- Stato di commercializzazione del dispositivo ed esperienze di commercializzazione del prodotto

- Aderenza agli standard di riferimento
- Istruzioni per l'uso
- Conclusioni

Nel caso in cui uno o più farmaci utilizzati nello studio risultassero in commercio in un Paese dell'UE e venissero utilizzati secondo quanto previsto dall'AIC, l'Investigator's Brochure potrebbe essere sostituita dalla presentazione della Scheda tecnica (RCP) del farmaco; nel caso in cui il farmaco venisse utilizzato in condizioni diverse da quelle autorizzate, l'RCP dovrà comunque essere integrato con una sintesi dei dati clinici e non clinici rilevanti a supporto dell'utilizzo proposto.

Per ulteriori indicazioni sui contenuti e le modalità di presentazione dell'Investigator's Brochure relativa ai farmaci si rimanda ai contenuti del D.M. 21/12/2007.

8. IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier)

E' un documento richiesto quando viene formulata richiesta di parere unico per una sperimentazione clinica con farmaci e pertanto quando il Centro di Verona risulta il Coordinatore dello studio a livello italiano. Si tratta di un documento in cui, per ogni farmaco sperimentale (compresi i farmaci di confronto e il placebo) vengono presentate informazioni sulla qualità del prodotto e dati provenienti da studi non clinici e dal precedente impiego clinico dell'IMP, in maniera sufficientemente dettagliata da consentire la valutazione della potenziale tossicità del farmaco e la sicurezza in relazione al suo impiego nello studio proposto.

Il documento deve essere presentato in forma completa nel caso in cui si tratti della prima valutazione del farmaco in questione da parte di questo Comitato oppure nel caso in cui le informazioni sul farmaco non siano mai state valutate come parte di una AIC in uno Stato dell'Unione Europea.

Nel caso in cui uno o più farmaci utilizzati nello studio risultassero in commercio in un Paese dell'UE, l'IMPD potrebbe essere sostituito dalla presentazione della Scheda tecnica (RCP) del farmaco.

Per ulteriori indicazioni sui contenuti e le modalità di presentazione dell'IMPD si rimanda ai contenuti del D.M. 21/12/2007.

9. Studi sulla sicurezza virale

Qualora l'utilizzo del farmaco in studio presentasse il rischio di esporre il paziente a problemi legati alla sicurezza virale (es: farmaci ottenuti dalla lavorazione di tessuti di origine animale o umano, derivati del sangue, ecc.) dovrà essere presentata documentazione attestante i risultati degli studi precedenti effettuati per valutare la sicurezza virale del prodotto.

10. Eventuali disposizioni particolari

Qualora il protocollo preveda l'utilizzo di prodotti particolari (es.: farmaci stupefacenti, radiofarmaci, farmaci contenenti OGM) è necessario che vengano illustrate con sufficiente dettaglio eventuali disposizioni particolari da adottare nella gestione di questi stessi

prodotti. Queste informazioni potranno essere riportate nel protocollo o in alternativa (quando ad esempio questo non sia facilmente praticabile poiché si tratterebbe di indicazioni di valenza locale da inserire in protocolli internazionali) in un documento apposito da allegare alla domanda di valutazione dello studio.

11. Certificato di idoneità TSE

Qualora il protocollo preveda l'utilizzo di prodotti derivati da materiale di origine bovina è necessario presentare un certificato attestante l'idoneità del prodotto stesso rispetto alla normativa vigente in materia di prevenzione della trasmissione della TSE.

Nel caso in cui invece non sia previsto l'utilizzo di alcun materiale di origine bovina dovrà essere presentato un certificato attestante l'assenza di tale materiale dai prodotti utilizzati.

12. Scheda tecnica del dispositivo in esame

Se in una sperimentazione clinica il trattamento sperimentale e/o il trattamento di confronto prevede l'utilizzo di un dispositivo medico, è richiesto l'invio della versione più aggiornata della scheda tecnica del dispositivo stesso.

13. Analisi dei rischi del dispositivo medico

Per le sperimentazioni cliniche che prevedono l'utilizzo di un dispositivo medico quale trattamento sperimentale, è richiesto l'invio della versione più aggiornata del documento sull'analisi dei rischi associati al dispositivo, redatta dal Fabbricante.

14. Istruzioni per l'utilizzo del dispositivo medico

Per le sperimentazioni cliniche in cui è previsto l'utilizzo di dispositivi medici come trattamento sperimentale e/o come trattamento di confronto, è richiesto l'invio delle istruzioni per l'utilizzo dei dispositivi in studio. Il documento dovrà essere fornito in italiano e nella stessa versione che verrà poi consegnata agli sperimentatori che parteciperanno alla ricerca.

15. Certificato di Marcatura CE

Per le sperimentazioni cliniche con dispositivo medico, nelle quali si utilizza un dispositivo medico già in commercio, è richiesto il certificato che attesta la presenza del marchio CE per il dispositivo utilizzato, la destinazione d'uso per la quale il marchio CE è stato rilasciato, la data di rilascio del marchio CE ed il periodo di validità del certificato.

16. Flow chart

E' richiesta per tutti i tipi di sperimentazione. Si tratta di uno schema riassuntivo dello studio riportante visite ed esami previsti con relativi tempi di esecuzione. Può essere omessa la trasmissione del documento, qualora lo stesso risulti già compreso nel protocollo di studio.

17. Elenco centri partecipanti

In caso di studio multicentrico viene richiesta la presentazione dell'elenco dei centri che hanno aderito, con specifica del centro coordinatore a livello italiano.

18. Elenco delle informazioni che si vogliono raccogliere

Per gli studi osservazionali e per i protocolli di uso compassionevole è richiesta la presentazione di un elenco di tutte le informazioni richieste dal protocollo durante la fase di raccolta dei dati, per la rilevazione dei dati necessari alla valutazione degli esiti di interesse.

Per le sperimentazioni cliniche con farmaci e/o con dispositivi medici non è richiesta la presentazione del documento.

19. Parere del CE coordinatore

Tale documento è richiesto in caso di sperimentazioni cliniche con farmaci, studi multicentrici con dispositivi medici o per gli studi osservazionali multicentrici per i quali è richiesta (in accordo alle linee guida AIFA) l'identificazione di un centro Coordinatore.

20. Informazioni per il paziente

Fare riferimento al documento "PER UNA BUONA PRATICA DEL CONSENSO INFORMATO NEGLI STUDI CLINICI SPERIMENTALI / OSSERVAZIONALI CON PAZIENTI E/O VOLONTARI UMANI" e all'Allegato 17 "Traccia per il documento informativo".

21. Consenso informato

Il modulo di consenso informato deve, preferibilmente, seguire lo schema del modello proposto da questo Comitato. Tale modello può essere adattato a seconda delle esigenze del singolo studio, ma in caso di studi sperimentali, la versione finale deve, in ogni caso, contenere tutti gli elementi proposti dal modello stesso.

Nel caso in cui lo studio preveda il coinvolgimento di minorenni il documento deve essere formulato in modo da rappresentare il consenso dei genitori alla partecipazione allo studio da parte del proprio figlio; dovrà quindi essere previsto lo spazio per la firma di entrambi i genitori.

Si ricorda che, per sperimentazioni multicentriche, è possibile adeguare il consenso informato a specifiche esigenze locali, come previsto dal D.L. 211/2003.

22. Modulo di informazione per il medico di famiglia

Il CESC VR-RO richiede la presenza di questo modulo per tutte le sperimentazioni, indipendentemente dal coinvolgimento della medicina di base nel trattamento oggetto di studio. Le seguenti informazioni di minima devono essere incluse nel modulo:

- ✓ Titolo studio
- ✓ Farmaco, procedura, dispositivo oggetto di studio
- ✓ Effetti collaterali farmaco o dispositivo oggetto di studio
- ✓ Elenco dei farmaci o altri prodotti non consentiti durante la sperimentazione
- ✓ Natura della ricerca
- ✓ Sponsor, se presente
- ✓ Obiettivo
- ✓ Durata
- ✓ Dichiarazione di disponibilità degli sperimentatori ad un eventuale incontro
- ✓ Dichiarazione che verrà fornita al paziente una sintesi delle visite ad ogni incontro da consegnare al medico di base, per tenerlo aggiornato sul decorso della sperimentazione e sull'esito di eventuali esami
- ✓ Numeri telefonici e nominativi di riferimento
- ✓ Dichiarazione che il paziente è informato che il proprio medico di base verrà notificato della sua partecipazione alla sperimentazione.

E' opportuno predisporre un idoneo Foglio informativo per il medico di medicina generale anche per gli studi osservazionali, se ritenuto applicabile (il documento non risulta necessario ad esempio per gli studi retrospettivi che non coinvolgono direttamente il paziente e per gli studi trasversali).

23. Curriculum Vitae dello sperimentatore

Secondo le GCP, il Comitato Etico deve considerare le qualifiche dello sperimentatore per lo studio proposto, sulla base di un curriculum vitae aggiornato e/o di ogni altra documentazione pertinente richiesta dal Comitato stesso (DM 15.07.97 di recepimento delle GCP Europee).

24. Dichiarazione dello Sperimentatore sul conflitto di interesse

Per le sperimentazioni cliniche con farmaci, lo Sperimentatore richiedente, secondo quanto previsto dal D.M. 17/12/04 e dal D.M. 21/12/07, deve sottoscrivere una dichiarazione sugli eventuali conflitti di interesse che lo riguardano. Per analogia, la stessa dichiarazione è richiesta anche per le sperimentazioni cliniche con dispositivi medici e per gli studi osservazionali che hanno per oggetto farmaci o dispositivi medici.

Per la stesura del documento può essere utilizzato il modello riportato nel D.M. 17/12/04, presente anche tra la modulistica di questo CESC VR-RO.

25. Verbali relativi a ispezioni dell'AIFA o di altri Ispettorati UE/Paesi terzi ricevute dal Centro e/o dal Promotore negli ultimi 3 anni

Come previsto dal DM 21/12/2007 viene richiesta la presentazione dei verbali delle ispezioni AIFA eventualmente ricevute dal centro e/o dal Promotore negli ultimi 3 anni: qualora tali ispezioni non si fossero verificate, si prega di esplicitare tale informazione in un'apposita dichiarazione oppure nella lettera di trasmissione della documentazione (lettera di intenti).

26. Certificato di copertura assicurativa

Come previsto dalla normativa vigente (D.M. 14/07/2009) il Promotore di una sperimentazione clinica deve garantire la presenza di un'adeguata copertura assicurativa, da attestarsi attraverso la presentazione di un certificato assicurativo redatto in lingua italiana e sottoscritto dalla compagnia assicuratrice in applicazione del vigente contratto assicurativo, come da modello ministeriale (che viene riportato anche tra gli allegati al presente regolamento).

Non è richiesta copertura assicurativa per quanto riguarda gli studi osservazionali ed i protocolli di uso compassionevole.

27. Proposta di Contratto

Per tutti gli studi per i quali è prevista una retribuzione per la struttura, il Promotore deve sottoscrivere una convenzione che disciplini la conduzione della ricerca secondo la bozza di convenzione regionale (DGRV n. 180 del 14 ottobre 2014) riportata in Allegato 14; analogamente, quando è previsto un passaggio di fondi da un Promotore non commerciale all'AOUI, AULSS o Ospedale Accreditato nell'ambito di uno studio no profit, è opportuna (anche se non obbligatoria) la stipula di un contratto tra le parti.

Nel caso di Sperimentazioni Cliniche con Medicinale gestite tramite OsSC, il Promotore dovrà interfacciarsi con il Nucleo di Ricerca Clinica di riferimento per la definizione del contratto secondo il modello regionale.

28. Fattibilità locale

Al fine di verificare la fattibilità locale dello studio, quando viene presentata domanda di valutazione di uno studio clinico, è richiesta la presentazione del Modulo di Fattibilità Locale (Allegato 8A/8B) e dei relativi allegati, da parte dello Sperimentatore e del Direttore dell'U.O.

Al modulo proposto dovranno essere allegati i seguenti documenti:

- Tabella riassuntiva sullo stato di attivazione delle sperimentazioni che risultano attive nel proprio reparto. La compilazione della tabella viene richiesta con cadenza annuale (Allegato 16);
- Allegato per le ripartizioni locali (solo per Studi di natura Profit): gli aspetti inerenti la ripartizione degli utili a livello dei singoli centri, vengono gestiti con una modulistica ad hoc per l'analisi dei costi correlati allo studio prevista dalla Delibera di ogni Azienda

Ospedaliera, Azienda ULSS e struttura di ricovero privata vigente al momento della presentazione della documentazione.

- Modulo Per studi di non- inferiorità se applicabile (Allegato 5): nel caso di presentazione di uno studio clinico che prevede un disegno di non-inferiorità, lo Sperimentatore deve presentare il modulo previsto nell'Allegato 5 che permette di identificare quelli che possono essere i vantaggi per il paziente alla partecipazione allo studio.

29. Accordi economici tra Promotore e Finanziatore

Per ricerche con Promotore no profit in cui sia previsto un finanziamento da un'Azienda commerciale (sotto forma, ad esempio, di donazione gratuita di campioni di farmaci o dispositivi medici, versamento di una quota forfettaria per lo svolgimento dello studio, pagamento dei servizi forniti da una CRO, ecc.) viene richiesta la presentazione di una copia di eventuali accordi economici scritti intercorsi tra il Promotore ed il Finanziatore, al fine di poter verificare la coerenza del finanziamento rispetto alle condizioni poste dal DM 17/12/2004.

30. Ricevuta versamento quota di istruttoria

Viene richiesta la presentazione di una ricevuta bancaria che attesti l'avvenuta operazione di versamento della quota di istruttoria della pratica.

Per studi promossi da enti commerciali, il promotore è tenuto a versare, per spese di istruttoria:

- Euro 3000.00 per sperimentazione clinica (con farmaci o dispositivi medici) cui il centro di Verona/ Rovigo partecipa in qualità di centro satellite
- Euro 6000.00 per sperimentazione clinica (con farmaci o dispositivi medici) cui il centro di Verona/ Rovigo partecipa in qualità di centro coordinatore e per la quale viene quindi richiesta l'espressione del parere unico
- Euro 3000.00 per studio osservazionale/epidemiologico
- Euro 6000.00 per studio osservazionale multicentrico prospettico con farmaco cui il centro di Verona/ Rovigo partecipa in qualità di centro coordinatore e per la quale viene quindi richiesta l'espressione del parere unico
- Euro 1000.00 per emendamento sostanziale

I contributi verranno versati per il 30 % della quota al NRC di riferimento, e per il 70 % all'AOUI sede del CESC VR-RO.

Qualora il versamento venga effettuato tramite operazione di internet banking viene richiesta la presentazione di una stampa ottenuta dal sito dell'istituto bancario che attesti l'avvenuta operazione (riportando, ad esempio, il numero CRO, oppure la data di esecuzione dell'operazione e l'esito della stessa).

Si fa presente che incarichi di pagamento del Promotore alla banca o dichiarazioni di avvenuto pagamento rilasciate direttamente dal Promotore non sono ritenute accettabili.

31. Dichiarazione Azienda Farmaceutica gratuità farmaco

Per i farmaci forniti secondo il D.M. 08/05/03 il legale rappresentante della ditta che fornisce il farmaco, deve sottoscrivere una dichiarazione di fornitura gratuita in conformità alla DGR. n. 685 del 13 maggio 2014 (Allegato 15).

In assenza di tale dichiarazione d'impegno il Comitato Etico non può dare parere favorevole alla richiesta.

32. Autocertificazione della rispondenza dello studio ai requisiti del D.M. 17/12/04

Al fine di consentire al CESC VR-RO di verificare la presenza dei requisiti richiesti dal D.M. 17/12/04 per identificare uno studio come "finalizzato al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non finalizzato a scopi commerciali relativi ai medicinali sperimentati", per le sperimentazioni cliniche con farmaci proposte da promotori "non a fini di lucro" (i cosiddetti "studi no profit"), il Promotore, deve sottoscrivere un'apposita autocertificazione attestante la rispondenza dello studio proposto ai requisiti definiti dal D.M. 17/12/04,.

Per analogia, la stessa autocertificazione è richiesta anche per le sperimentazioni cliniche con dispositivi medici promossi da enti non commerciali.

33. Dichiarazione uso compassionevole

Quando viene sottoposta al Comitato Etico una richiesta di uso compassionevole di un farmaco ai sensi del DM del 07/09/2017, il medico richiedente è tenuto a sottoscrivere la dichiarazione "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", attestante l'assunzione di responsabilità e la presenza dei requisiti previsti dal Decreto.

34. Dichiarazione studio osservazionale

Come previsto dalle Linee Guida AIFA in materia di studi osservazionali, per questa tipologia di studi è richiesta la presentazione di una dichiarazione sulla natura dello studio proposto, che dovrà essere redatta secondo il modello definito nelle suddette linee guida e sottoscritta dallo Sperimentatore coordinatore (se lo studio è multicentrico) o dallo Sperimentatore responsabile (se lo studio è monocentrico) e dal rappresentante del Promotore (se Azienda Privata).

35. Approvati a condizione e Sospesi in attesa di chiarimenti

I chiarimenti e/o le modifiche richieste dal CESC VR-RO devono essere inviate ai NRC che provvederanno poi all'inoltro all'USTS del CESC VR-RO.

Nel caso di studi approvati a condizione che prevedono richieste di modifiche ai documenti presentati, tali documenti devono essere inviati con le modifiche tracciate e riportante una nuova versione. La verifica dell'ottemperanza alle condizioni poste dal CESC VR-RO verrà effettuata dall'USTS del CESC VR-RO medesimo, che provvederà poi all'invio di una presa d'atto.

Nel caso di Sospensioni, i chiarimenti devono essere rivalutati ed approvati dal CESC VR-RO in sede di riunione. Il CESC VR-RO valuta i chiarimenti se inviati fino a 2 giorni prima della riunione.

MONITORAGGIO DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

36. Inizio studio

Il Promotore è tenuto a notificare al CESC VR-RO la data di arruolamento del primo paziente.

Per le sperimentazioni cliniche con farmaci, questa comunicazione viene effettuata utilizzando l'Appendice 10 al DM 21 dicembre 2007 per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC.

Per tutti gli altri tipi di studio non è prevista alcuna modulistica specifica per questa comunicazione.

37. Reazioni avverse

Lo sperimentatore è tenuto a segnalare immediatamente al Promotore della sperimentazione e al Comitato, ogni caso di decesso notificato di un soggetto.

Il promotore è tenuto a segnalare al Comitato:

- Entro 7 giorni da quando ne viene a conoscenza, tutte le sospette reazioni avverse serie inattese che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o mettano in pericolo di vita;
- Entro 15 giorni da quando ne viene a conoscenza, tutte le altre sospette reazioni avverse serie inattese.

Con cadenza annuale è richiesto inoltre l'invio:

- Da parte del **promotore**, di una relazione relativa a tutti i sospetti di reazioni avverse serie osservati nel corso del periodo considerato (con specifiche riguardo al numero complessivo dei pazienti trattati con il prodotto sperimentale ed eventualmente di quelli che hanno ricevuto il trattamento di controllo) ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica;
- Da parte dello **sperimentatore** (se coordinatore della ricerca a livello nazionale), di una relazione contenente il proprio parere in merito al profilo rischio/beneficio del prodotto sperimentale, formulato in seguito alla valutazione della relazione annuale del promotore di cui al punto successivo, nei casi in cui lo Sperimentatore locale risultasse il Coordinatore dello studio a livello nazionale.

Quando viene presentato un "Development Safety Update Report (DSUR)", al fine di consentire la valutazione dei contenuti del documento da parte del Comitato Etico viene richiesto di allegare al documento una sintesi (in italiano o in inglese) delle informazioni riportate. Poiché si ritiene molto importante il coinvolgimento dello Sperimentatore nel monitoraggio del rapporto beneficio/rischio del trattamento in studio, risulta opportuno che la sottomissione del DSUR sia corredata da un commento dello Sperimentatore locale sull'andamento dello studio.

38. Emendamenti

Tutte le deviazioni o modifiche del protocollo devono essere comunicate al CESC VR-RO, che provvederà alla gestione degli emendamenti secondo quanto riferito nel proprio regolamento.

Per la richiesta di valutazione di un emendamento sostanziale riferito ad una sperimentazione clinica con farmaci viene utilizzato il "MODULO DI DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'AIFA E DI PARERE AL COMITATO ETICO PER UN EMENDAMENTO SOSTANZIALE AD UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI AD USO UMANO" (Appendice 9) previsto da AIFA, sottoscritto dal Promotore e controfirmato per accettazione dallo Sperimentatore locale o corredato da opportuna attestazione in tal senso.

Per la richiesta di valutazione di un emendamento sostanziale ad una sperimentazione clinica con dispositivi medici o ad uno studio osservazionale lo sperimentatore deve utilizzare il modulo per gli emendamenti proposto da questo Comitato.

Per la notifica di un emendamento non sostanziale non è previsto l'utilizzo di modulistica specifica.

Alla domanda di valutazione dell'emendamento dovrà essere allegata la seguente documentazione:

- Testo dell'emendamento
- Versione del protocollo di studio emendato, se disponibile
- Descrizione sintetica dei cambiamenti apportati, dalla quale si possano evincere chiaramente le variazioni introdotte attraverso l'emendamento rispetto a quanto precedentemente approvato
- Descrizione esplicita delle motivazioni che giustificano ciascuna delle modifiche introdotte dall'emendamento
- Moduli eventualmente modificati, in cui siano evidenziati i cambiamenti apportati rispetto alla versione precedentemente approvata
- Parere del CE coordinatore

Qualora l'emendamento venga presentato per ragioni di sicurezza oppure preveda variazioni sostanziali del trattamento somministrato, che potrebbero avere ricadute dirette per i partecipanti allo studio, la documentazione da sottoporre dovrà comprendere anche una relazione sullo stato di avanzamento dello studio a livello locale, al fine di consentire al CESC VR-RO una valutazione appropriata dell'impatto dell'emendamento a livello locale e delle strategie più opportune da adottare per la gestione di eventuali situazioni particolari.

Se l'emendamento viene introdotto per formalizzare la variazione dello sperimentatore locale, la documentazione presentata dovrà comprendere il Curriculum vitae del nuovo PI e la sua dichiarazione di conflitto di interesse.

Si ricorda che nel caso in cui un emendamento preveda l'aggiornamento dell'informativa e/o del modulo di consenso per il paziente, il nuovo documento dovrà essere prodotto partendo dalla versione centro specifica precedentemente approvata.

39. Rapporti sullo stato di avanzamento

Per sperimentazioni di lunga durata il CESC VR-RO chiede un rapporto annuale sullo stato di avanzamento allo sperimentatore; per le sperimentazioni multicentriche un analogo rapporto può essere richiesto allo Sponsor relativamente alla globalità delle strutture coinvolte.

Nella comunicazione al CESC VR-RO lo sperimentatore deve utilizzare il modulo per i rapporti sullo stato di avanzamento come da modulo allegato (Allegato 9).

Lo sperimentatore inoltre dovrà comunicare l'eventuale interruzione dello studio con relative motivazioni.

40. Conclusione studio

Entro 30 giorni dalla conclusione dello studio a livello locale, il Promotore deve presentare una "dichiarazione di conclusione della sperimentazione nel singolo centro clinico". Contestualmente, lo sperimentatore deve fornire un rapporto conclusivo sulla sperimentazione effettuata nel proprio centro (Allegato 9), riportante il dettaglio della casistica arruolata, che sarà oggetto di valutazione da parte del Comitato stesso.

41. Relazione finale a livello multicentrico

A conclusione di studi multicentrici, il promotore o il coordinatore dello studio devono fornire una relazione finale sullo stato della sperimentazione ed eventuali copie di reports e pubblicazioni

E' opportuno che questa documentazione venga trasmessa al termine di qualsiasi studio avviato presso le strutture afferenti al CESC VR-RO.

42. Aggiornamento Investigator's Brochure

Se nel corso dello studio si rendono disponibili nuove informazioni sul prodotto in studio che portano ad un aggiornamento dell'Investigator's Brochure e viene richiesta una presa d'atto della nuova versione del documento, lo stesso documento dovrebbe essere corredato da una sinossi dei cambiamenti (in italiano o in inglese) e degli aggiornamenti introdotti, da cui sia possibile comprendere la numerosità totale dei soggetti cui fa riferimento la segnalazione degli eventi (soprattutto per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza del trattamento).

Qualora risultasse assolutamente impossibile descrivere i cambiamenti apportati, e qualora comunque le nuove informazioni non modifichino il rapporto beneficio/rischio del trattamento, la nuova versione dell'IB dovrà essere corredata da una dichiarazione del Promotore circa il fatto che il rapporto beneficio/rischio rimane invariato in seguito all'acquisizione delle nuove informazioni.