

PROCEDURE OPERATIVE STANDARD PER IL FUNZIONAMENTO DEL COMITATO ETICO TERRITORIALE AREA SUD-OVEST VENETO

Ufficio di Segreteria Tecnico-Scientifica (USTS) del Comitato Etico Territoriale Area Sud-Ovest Veneto

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona c/o UOC Farmacia, Ospedale Civile Maggiore

p.le A. Stefani, 1 37126 Verona

tel 045/8123236

fax 045/8123177

email: comitatoetico@aovr.veneto.it

email PEC: comitatoetico.aovr@pecveneto.it

sito internet: <https://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/comitati/comitato-etico-territoriale-area-sud-ovest-veneto-cet-asov>

Acronimi

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco

CET-ASOV = Comitato Etico Territoriale Area Sud Ovest Veneto

CCNCE = Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici

CRMS = *Clinical Research Management System*

CTIS = *Clinical Trials Information System*

DAR = *Draft Assessment Report*

DM = Dispositivo Medico

FAR = *Final Assessment Report*

IVD = dispositivi Diagnostici In Vitro

MdS = Ministero della Salute

O.d.G. = Ordine del giorno

OSSC = Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica

PI = *Principal Investigator*

RFI = *Request For Information*

RSO = Registro Studi Osservazionali

URC = Unità Ricerca Clinica

USTS = Ufficio di Segreteria Tecnico Scientifica

Sommario

Art. 1 Aspetti generali.....	4
Art. 2 Sottomissione delle pratiche al CET-ASOV	5
2.1 Nuovi Studi ed Emendamenti Sostanziali	5
2.1.1 Richiesta di parere come CE Unico Nazionale	5
2.1.2 Per tutte le altre tipologie di Studio	7
2.2 Chiarimenti studi Sospesi o Approvati a Condizione.....	8
2.2.1 Studi sottomessi per parere come CE unico a livello nazionale.....	8
2.2.2 Tipologie di studi sottomessi dagli URC.....	8
2.2.3 Sperimentazioni Cliniche con Farmaco.....	8
2.3 Nuovi Emendamenti non sostanziali/Comunicazioni varie.....	9
2.4 Usi Compassionevoli.....	9
Art. 3 Convocazione delle riunioni	9
Art. 4 Svolgimento delle Riunioni	11
Art. 5 Gestione Sedute Telematiche.....	13
Art. 6 Verbalizzazione.....	14
Art. 7 Provvedimenti d'urgenza.....	15
Art. 8 Monitoraggio.....	16
Art. 9 Ufficio di Segreteria Tecnico Scientifica del CET.....	16
Art. 10 Archiviazione	19
Art. 11 Aspetti Economici.....	19
Elenco Allegati alle Procedure:	21

Art. 1 Aspetti generali

Il Comitato Etico Territoriale Area Sud-Ovest Veneto - di seguito CET-ASOV - è un organismo indipendente costituito in applicazione alla DGRV 330 del 29/03/2023 che ha la responsabilità di tutelare i diritti, la dignità, l'integrità e il benessere delle persone coinvolte nella ricerca biomedica come soggetti di sperimentazione, e fornire pubblica garanzia di tale tutela nella pianificazione ed esecuzione delle sperimentazioni. Questa finalità è perseguita primariamente, ma non esclusivamente, attraverso l'analisi e la valutazione degli obiettivi, aspetti scientifici ed etici delle ricerche che vengono sottoposte alla valutazione.

Il CET-ASOV ha sede, presso la l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona ed è di riferimento per:

- AOUI Verona;
- AULSS n. 5 Polesana;
- AULSS n. 7 Pedemontana;
- AULSS n. 8 Berica;
- AULSS n. 9 Scaligera;
- le strutture sanitarie private alle stesse afferenti.

Il CET-ASOV svolge i compiti ed opera conformemente alla normativa europea e nazionale in materia di sperimentazione clinica ed in particolare secondo quanto previsto dalle norme di Buona Pratica Clinica di cui all'allegato 1 al DM 15 luglio 1997.

I componenti del CET-ASOV ed il personale dell'Ufficio di Segreteria Tecnico-Scientifica sono vincolati al segreto d'ufficio.

Il CET-ASOV deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.

Il CET-ASOV può proporre iniziative di formazione di operatori sanitari relativamente a temi in materia di sperimentazione clinica.

La valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici da parte del CET-ASOV ha come riferimento quanto previsto dalla normativa internazionale, europea e nazionale in materia di sperimentazione clinica richiamata nel Regolamento del CET-ASOV, ivi compresi la dichiarazione di Helsinki nella sua versione più aggiornata, la Convenzione di Oviedo, le richiamate norme di Buona Pratica Clinica nonché le linee guida aggiornate dell'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali in tema di valutazione dell'efficacia delle sperimentazioni cliniche. In tale ambito i diritti, la sicurezza e il benessere dei singoli soggetti coinvolti nello studio costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.

Art. 2 Sottomissione delle pratiche al CET-ASOV

La sottomissione della documentazione al CET-ASOV deve avvenire secondo le modalità riportate di seguito. Ai fini della presentazione della domanda di valutazione dovranno essere presentati i documenti come da Elenchi allegati alla presente procedura utilizzando, quando previsto, la modulistica adottata dal CET e reperibile sul sito web.

2.1 Nuovi Studi ed Emendamenti Sostanziali

2.1.1 Richiesta di parere come CE Unico Nazionale

La presentazione al CET-ASOV di nuovi studi e dei relativi emendamenti avverrà da parte del Promotore dello studio direttamente all'USTS del CET nel caso di richiesta di rilascio di parere come CE Unico Nazionale.

La normativa attuale prevede il rilascio di un unico parere a livello nazionale per le seguenti tipologie di studio:

➤ Sperimentazioni Cliniche con Medicinali

Nel caso di Sperimentazioni Cliniche con Medicinali, queste vengono sottomesse dal Promotore tramite il *Clinical Trials Information System* (CTIS) secondo quanto previsto dal Regolamento EU 536/2014 e dalle indicazioni presenti sul sito istituzionale di AIFA.

La documentazione da presentare per la Parte II, di competenza del CET, deve essere in linea con quanto previsto nell'Allegato I del Regolamento UE 536/2014 (dalla lettera K alla lettera R).

Per la modulistica da utilizzare bisogna fare riferimento a quanto previsto dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici (CCNCE) territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/centro-coordinamento-comitati-etici>).

Le tempistiche di validazione e valutazione delle Sperimentazioni Cliniche con Farmaco sono quelle previste dal Regolamento EU 536/2014 e definite all'interno del CTIS.

Al ricevimento della comunicazione dell'assegnazione dello studio sul portale CTIS, l'USTS procede a scaricare la documentazione e a verificarne la completezza secondo le deadline indicate da AIFA. Alla "Cover Letter" viene attribuito un numero di protocollo secondo sistema interno in modo da registrarne l'avvenuta sottomissione.

La documentazione viene caricata su CRMS da parte dell'USTS per opportuna archiviazione.

➤ Indagini Cliniche con Dispositivi Medici o studi delle prestazioni con IVD

Nel caso di Indagini Cliniche con DM o studi delle prestazioni con IVD, per cui è previsto il rilascio di un unico parere a livello nazionale, la sottomissione deve avvenire da parte del Promotore all'USTS secondo l'elenco documenti, specifico per tipologia di indagine, allegato alla presente procedura (**Elenco 1 o Elenco 2 o Elenco 7**).

La sottomissione deve avvenire in formato elettronico tramite mail all'USTS con allegata tutta la documentazione necessaria.

L'USTS procede alla verifica della completezza della documentazione e, in caso, comunica al Promotore la necessità di integrare tale documentazione di norma entro 7 giorni lavorativi dal ricevimento della stessa.

Alla lettera di trasmissione viene attribuito un numero di protocollo secondo sistema interno in modo da registrarne l'avvenuta sottomissione. La documentazione viene caricata su CRMS da parte dell'USTS per opportuna archiviazione.

La pratica verrà inserita in valutazione nella prima riunione utile del CET sulla base delle deadline stabilite nel Calendario Riunioni presente sul sito web del CET. L'USTS ne darà opportuna comunicazione al Richiedente via mail.

In base alla tipologia di Indagine clinica, questa andrà poi sottomessa al Ministero della Salute per Autorizzazione, Comunicazione o Notifica secondo quanto previsto nel sito del MdS (<https://www.salute.gov.it/portale/dispositiviMedici/menuContenutoDispositiviMedici.jsp?lingua=italiano&area=dispositivi-medici&menu=sperimentazione>).

Tipologie di Indagine Clinica con Dispositivi Medici:

1. *Indagini cliniche con dispositivi non marcati CE* oppure che recano la marcatura CE per una destinazione d'uso diversa da quella che si vuole valutare:
 - a. Dispositivi medici di classe III oppure invasivi di classe IIa o IIb
 - b. Dispositivi medici di classe I e di classe IIa e IIb non invasivi
2. *Indagini cliniche con dispositivi marcati CE* (Post Market Clinical Follow up):
 - a. Indagini PMCF che prevedono procedure supplementari invasive o gravose
 - b. Indagini PMCF che non comportano procedure supplementari invasive o gravose
3. *Indagini cliniche su dispositivi medici per fini diversi dalla valutazione della conformità*

➤ **Studi Osservazionali Farmacologici Prospettici**

La sottomissione di Studi Osservazionali Farmacologici Prospettici deve avvenire da parte del Promotore all'USTS secondo l'elenco documenti allegato alla presente procedura (**Elenco 3**) contestualmente all'inserimento dello studio nel Registro Studi Osservazionali (RSO).

La sottomissione deve avvenire in formato elettronico tramite mail all'USTS con allegata tutta la documentazione necessaria.

L'USTS procede alla verifica della completezza della documentazione e, in caso, comunica al Richiedente la necessità di integrare tale documentazione di norma entro 7 giorni lavorativi dal ricevimento della stessa.

Alla lettera di trasmissione viene attribuito un numero di protocollo secondo sistema interno in modo da registrarne l'avvenuta sottomissione. La documentazione viene caricata su CRMS da parte dell'USTS per opportuna archiviazione.

La pratica verrà inserita in valutazione nella prima riunione utile del CET-ASOV sulla base delle deadline stabilite nel Calendario Riunioni presente sul sito web del CET. L'USTS ne darà opportuna comunicazione al Richiedente via mail.

2.1.2 Per tutte le altre tipologie di Studio

Per tutte le altre tipologie di studio, per cui non è previsto il rilascio di un singolo parere a livello nazionale, la presentazione degli studi al CET deve avvenire, per il tramite dell'URC presente all'interno di ogni struttura di cui il CET è di riferimento come da DGR n. 330 del 29.03.2023. I dettagli delle Unità di Ricerca Clinica (URC) delle strutture per cui il CET-ASOV è di riferimento sono disponibili sul sito web del CET.

Le domande di valutazione dovranno essere compilate presentando l'appropriata documentazione secondo gli Elenchi documenti allegati alla presente procedura secondo la tipologia di studio ([Elenco 4](#), [Elenco 5](#), [Elenco 6](#)), utilizzando la modulistica prevista dal CET-ASOV.

Le richieste di autorizzazione dovranno pervenire all'USTS del CET-ASOV in forma completa in linea con le deadline stabilite nel Calendario Riunioni presente sul sito web del CET. La sottomissione da parte delle URC deve avvenire tramite CRMS e contestuale comunicazione tramite mail.

L'USTS effettua una verifica formale della completezza della documentazione presentata, e qualora la documentazione non risulti completa, rinvia la pratica all'URC che l'ha trasmessa, affinché vengano effettuate le opportune integrazioni e si giunga alla presentazione della pratica nella forma richiesta entro massimo due giorni lavorativi. Qualora la documentazione integrativa non dovesse essere trasmessa entro tale scadenza, lo studio non verrà valutato nella seduta per la quale era stata richiesta valutazione. L'URC provvederà a sottomettere una nuova richiesta di valutazione per una successiva riunione.

Per gli studi osservazionali retrospettivi, il CET procede ad una presa d'atto solo nel caso in cui lo studio preveda l'utilizzo di dati anonimi oppure nel caso di raccolta del consenso al trattamento dei dati personali da parte di tutti i partecipanti alla ricerca. Negli altri casi, salvo quanto previsto nei casi dell'articolo 110-*bis* del D.lgs. n. 196/2003 ss.mm.ii., in ottemperanza ai principi e alle regole vigenti in materia di protezione dei dati personali, il progetto di ricerca deve essere sottoposto ad un preventivo parere del CET territorialmente competente.

2.2 Chiarimenti studi Sospesi o Approvati a Condizione

Nel caso di rilascio di parere condizionato o sospensivo, trascorsi sei mesi dalla data del rilascio del parere e in assenza di comunicazioni da parte del promotore e/o sperimentatore, sarà cura dell'USTS interpellare il promotore della sperimentazione e lo sperimentatore chiedendo di confermare la sussistenza dell'interesse ad una pronuncia da parte del CET. Decorsi quindici giorni dalla predetta comunicazione, qualora non sia dato alla stessa riscontro ovvero si confermi l'assenza di interesse ad una pronuncia del CET, la richiesta di parere si considera ritirata.

2.2.1 Studi sottomessi per parere come CE unico a livello nazionale

I chiarimenti e/o le modifiche richieste dal CET-ASOV devono essere inviati all'USTS da parte del Promotore dello studio.

Sia nel caso di chiarimenti di studi sospesi che nel caso di studi approvati a condizione che prevedono modifiche ai documenti presentati, tali documenti devono essere inviati con le modifiche tracciate e riportanti una nuova versione e data.

I documenti dovranno sempre essere inviati unitamente ad una lettera di trasmissione nella quale vengono riportate le modifiche effettuate e le risposte ad eventuali chiarimenti.

Per gli studi Approvati a Condizione, la verifica dell'ottemperanza alle condizioni poste dal CET-ASOV verrà effettuata dall'USTS, che provvederà poi all'invio di una presa d'atto.

Nel caso di studi Sospesi in attesa di Chiarimenti, questi devono essere rivalutati ed approvati dal CET-ASOV in sede di riunione. Il CET-ASOV valuta i chiarimenti se inviati fino a 3 giorni lavorativi prima della riunione.

2.2.2 Tipologie di studi sottomessi dagli URC

I chiarimenti e/o le modifiche richieste dal CET-ASOV dovranno pervenire all'USTS per il tramite dell'URC. Sia nel caso di chiarimenti di studi sospesi che nel caso di studi approvati a condizione che prevedono modifiche ai documenti presentati, tali documenti devono essere inviati con le modifiche tracciate e riportanti una nuova versione e data. I documenti dovranno sempre essere inviati unitamente ad una lettera di trasmissione nella quale vengono riportate le modifiche effettuate e le risposte ad eventuali chiarimenti.

Per gli studi Approvati a Condizione, la verifica dell'ottemperanza alle condizioni poste dal CET-ASOV verrà effettuata dall'USTS, che provvederà poi all'invio di una presa d'atto.

Nel caso di studi Sospesi in attesa di Chiarimenti, questi devono essere rivalutati ed approvati dal CET-ASOV in sede di riunione. Il CET-ASOV valuta i chiarimenti se inviati fino a 3 giorni lavorativi prima della riunione.

2.2.3 Sperimentazioni Cliniche con Farmaco

Per le Sperimentazioni Cliniche con Farmaco i documenti integrativi dovranno pervenire per il tramite del CTIS sottoforma di risposte alle RFI.

2.3 Nuovi Emendamenti non sostanziali/Comunicazioni varie

In caso di emendamenti sostanziali il CET provvederà ad emanare il relativo parere. In caso di emendamenti non sostanziali/comunicazioni varie non verranno rilasciati pareri scritti, ma solo una comunicazione via mail di avvenuta ricezione e archiviazione da parte dell'USTS.

2.4 Usi Compassionevoli

Con il termine "Usi Compassionevoli" ai fini della presente procedura ci si riferisce a:

- Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica secondo quanto disposto dal D.M. 7 settembre 2017
- Uso in casi eccezionali di Dispositivi Medici privi di marcatura CE per singoli pazienti previsto dall'art. 11 comma 9 del D. Lgs. 137/2022
- Uso non ripetitivo di terapie avanzate secondo quanto disposto dal DM del 16 gennaio 2015

Le richieste di Uso Compassionevole devono pervenire all'USTS presentando l'appropriata documentazione secondo l'elenco documenti allegato alla presente procedura (**Elenco 8 o Elenco 9 o Elenco 11**).

Per essere inserite in valutazione in una riunione ordinaria le richieste devono pervenire almeno 1 giorno lavorativo prima della riunione. È possibile procedere alla valutazione in urgenza e quindi fuori dalle riunioni ordinarie secondo quanto disposto all'Art. 11 paragrafo 6 del Regolamento del CET.

Il CET per il rilascio dell'approvazione dei casi di Uso Compassionevole con Medicinale chiede che venga garantita la fornitura gratuita fino alla rimborsabilità e comunque fino a che l'Azienda/AULSS abbia avuto il tempo di approvvigionarsene secondo quanto previsto dalla DGRV n. 685/2014. È a cura dell'USTS procedere all'invio ad AIFA del parere corredato della relativa documentazione, entro 3 giorni dall'adozione del parere stesso.

Art. 3 Convocazione delle riunioni

Il CET-ASOV si riunisce di norma due volte al mese, secondo un calendario stabilito semestralmente. Il calendario delle sedute viene pubblicato su base semestrale sul sito del CET-ASOV unitamente alle date di scadenza per la presentazione delle richieste di parere (la deadline è fissata di norma 16 giorni prima della seduta).

Uno studio viene inserito nell'Ordine del Giorno (O.d.G.) esclusivamente se, dopo verifica dell'USTS, la documentazione risulta completa. Nel caso di mancanza di documenti, ne verrà data comunicazione tramite mail ai Richiedenti, secondo quanto previsto nel paragrafo 2.1.2.

L'USTS predispone, in base al materiale pervenuto secondo le deadline stabilite, l'O.d.G. delle riunioni individuando, congiuntamente con il Presidente, specifici relatori per ogni pratica in esame. Per ogni pratica verrà individuato un componente come istruttore principale che di norma è l'esperto del settore oggetto della materia. All'istruttore principale viene affiancato il biostatistico e il Bioeticista e/o Rappresentante delle associazioni di volontariato (per gli aspetti legati alle Informative per il paziente). Se necessario verranno coinvolti anche l'esperto in materia assicurativa/medico legale (per gli aspetti assicurativi), l'esperto in materia giuridica (per gli aspetti legati a contratto e privacy) e l'esperto in genetica.

In caso di rilascio di parere come Unico CE Nazionale, lo studio viene di norma affidato anche a ulteriori componenti, preventivamente individuati dal CET, per la valutazione delle idoneità dei Centri e degli Sperimentatori.

La valutazione degli emendamenti sostanziali può essere affidata ad un solo Componente individuato tra i Componenti a cui era stato affidato il protocollo di ricerca iniziale sulla base delle modifiche previste dall'emendamento.

In caso di emendamenti di studi valutati dai precedenti CESC, per i quali non fosse presente il componente al quale era stato affidato il protocollo di ricerca iniziale, l'USTS affiderà la valutazione ad un nuovo Componente e, oltre alla documentazione relativa all'emendamento stesso, l'USTS fornirà anche la documentazione necessaria a ricostruire la storia dello studio con il supporto dell'URC di riferimento del centro.

Le pratiche presentate verranno inserite all'Ordine del Giorno (O.d.G.) nel seguente ordine:

1. Usi compassionevoli
2. Pratiche precedentemente sospese in attesa di Chiarimenti
3. Nuovi Studi Sperimentali
4. Nuovi Studi Osservazionali
5. Nuovi Emendamenti sostanziali

All'interno di ogni categoria verrà rispettato l'ordine cronologico di arrivo. Questo ordine di valutazione risulterà valido nella prima riunione in cui ciascuna pratica è inserita all'O.d.G.; nel caso in cui, infatti, nel corso di una riunione non si riesca a terminare la valutazione di quanto inserito all'O.d.G., la riunione successiva dovrà iniziare con l'esame delle pratiche rimaste non valutate nella riunione precedente.

La convocazione delle sedute viene inviata di norma 10 giorni prima della riunione tramite mail a cui viene allegato l'elenco delle pratiche in esame e i relativi istruttori. La documentazione è accessibile ai Componenti del CET tramite opportuno sistema informatizzato (CRMS) ad accesso protetto e resa disponibile il giorno di invio della convocazione; fa eccezione la documentazione relativa a

sperimentazioni precedentemente sospese, per le quali la documentazione può essere inserita nel sistema successivamente.

L'O.d.G. può essere integrato con i chiarimenti di studi precedentemente sospesi e Usi Compassionevoli. Il giorno della riunione l'USTS invierà ai componenti l'O.d.G. definitivo.

Entro due giorni prima della seduta i componenti del CET dovranno comunicare all'USTS la presenza/assenza alla riunione e l'eventuale presenza di conflitto di interesse rispetto ad una o più pratiche in O.d.G. secondo quanto previsto all'Art. 13 del Regolamento del CET. I componenti designati a relazionare su singole sperimentazioni e/o richieste debbono fornire inoltre all'USTS una loro valutazione scritta in tempo utile per la riunione.

Per alcune tipologie di studio, nel caso il CET ne ravvisasse la necessità, possono essere convocati i *Principal Investigators* per fornire eventuali chiarimenti sui protocolli presentati.

Alle sedute del CET-ASOV possono essere ammessi a partecipare figure quali specializzandi, dottorandi o altri, in linea con quanto previsto dall'Art. 12 del Regolamento del CET, su richiesta del Tutor e previa autorizzazione del Presidente del CET. Al fine di tutelare la riservatezza delle informazioni, essi devono preventivamente sottoscrivere una dichiarazione d'impegno alla confidenzialità delle informazioni di cui verranno a conoscenza durante la seduta (**Allegato A**). Tale dichiarazione viene conservata presso l'USTS.

È possibile la presenza come uditori alle riunioni del CET anche di un rappresentante per URC delle strutture afferenti al CET-ASOV, tale presenza è limitata agli studi di propria pertinenza. Il nominativo del referente dell'URC che parteciperà alla riunione dovrà essere indicato all'USTS almeno 1 giorno prima della seduta corredato dalla dichiarazione d'impegno alla confidenzialità delle informazioni di cui verranno a conoscenza durante la seduta (**Allegato A**).

Art. 4 Svolgimento delle Riunioni

In apertura di riunione l'USTS verifica il numero legale corrispondente alla presenza di almeno la metà più uno dei componenti come previsto dal Regolamento. L'USTS verifica che nel corso della seduta permanga il numero legale dei Componenti. In caso di riunioni in presenza i Componenti dovranno firmare il foglio presenze. Per la gestione delle riunioni svolte tramite procedura telematica si rimanda a quanto stabilito all'Art. 5 della presente Procedura.

Fermo quanto previsto dal Regolamento del CET-ASOV all'Art. 13, ad inizio seduta il Presidente dà comunicazione degli eventuali conflitti di interesse dichiarati da parte dei componenti rispetto alle

pratiche in valutazione. I componenti per i quali risulti un conflitto di interesse si astengono dalla discussione e dalla partecipazione al voto dello specifico studio allontanandosi dalla seduta.

Ogni ricerca può essere inizialmente illustrata al CET dall'USTS in aggiunta ai componenti con specifica competenza nell'argomento che vengono individuati dall'USTS di concerto con il Presidente nell'O.d.G. È facoltà dell'USTS, sulla base del numero di pratiche in esame e in accordo con il Presidente, predisporre una scheda riassuntiva specifica per tipologia di studio (**Allegato B1, B2, B3, B4**) con gli elementi principali di ciascuno studio. Tale documento riassuntivo viene messo a disposizione dei componenti prima della riunione.

Ai fini della valutazione delle pratiche di sperimentazione clinica presentate al CET, il componente designato ad istruire la pratica utilizza un'apposita griglia di valutazione (**Allegato C**) che indica tutti i principali elementi da tenere in considerazione e consente di evidenziare le eventuali criticità riscontrate dall'esperto in materia in fase di istruttoria.

Nel caso di Sperimentazioni Cliniche con Farmaco, ai componenti designati per la valutazione verrà fornita una griglia specifica per la Parte I (**Allegato D1 e D2**) e una griglia per la Parte II (**Allegato E1, E2, E3 e E4**) che riprende i punti di valutazione previsti dai FAR (sia di Parte I che di Parte II) presenti su CTIS. Nel caso l'istruttore ravvisasse delle problematiche e ritenesse necessario l'invio di richieste di chiarimenti (RFI), deve formulare in inglese la richiesta specifica in modo che l'USTS possa comunicarla ad AIFA per la Parte I o al Proponente per la Parte II.

Tali griglie possono essere caricate nel sistema informatizzato oppure inviate all'USTS via mail prima dell'inizio della seduta, anche in caso di assenza.

Le decisioni sono prese a maggioranza dei componenti presenti alla seduta. Il CET nell'esprimere le proprie valutazioni, tiene conto degli aspetti riportati nell'**Allegato F**.

Il CET esprime le seguenti valutazioni sulle ricerche:

- a. *Approvata*;
- b. *Non Approvata*;
- c. *Approvata a condizione*: il CET pone delle condizioni all'approvazione della ricerca affidandone la verifica all'USTS. A seguito della verifica delle condizioni poste dal CET, l'USTS invia ai richiedenti una presa d'atto.
- d. *Sospesa in attesa di Chiarimenti*: verrà inviato ai richiedenti una richiesta di chiarimenti di norma entro 7 giorni dalla data della riunione stessa. I chiarimenti e/o le modifiche richieste devono essere rivalutati ed approvati dal CET in sede di riunione. I chiarimenti vengono valutati se inviati fino a 3 giorni lavorativi prima della riunione.

Art. 5 Gestione Sedute Telematiche

La possibilità di effettuare sedute telematiche è prevista dal Regolamento del CET, al fine di facilitare la partecipazione alle sedute e garantire il raggiungimento del numero legale.

La piattaforma telematica utilizzata dovrà essere in grado di supportare in maniera agevole il numero dei Componenti facenti parte del CET, permettendo un dialogo fluido e ordinato nonché la possibilità di effettuare sondaggi qualora si manifestasse l'esigenza di esprimere un parere su votazione.

Dovrà inoltre essere prevista la possibilità di poter identificare i Componenti prima dell'entrata in seduta e allo stesso tempo di poterli escludere temporaneamente qualora si manifestassero situazioni conflittuali in merito agli argomenti discussi.

La piattaforma deve prevedere la possibilità di creare una "sala di attesa", dove i Componenti transitano prima di essere identificati dall'USTS, dove i Componenti attendono il termine della discussione in caso di conflitti di interessi con l'argomento in corso di discussione e dove eventuali Sperimentatori convocati in audizione attendono il momento di prendere parte alla discussione.

In assenza della "sala d'attesa", sarà cura dell'USTS interrompere e riattivare il collegamento con l'utente interessato.

Al momento del collegamento il Componente viene registrato dall'USTS nell'elenco dei presenti; la durata del collegamento di ciascun utente viene registrata e serve per poter fruire del gettone di presenza e dei crediti ECM, laddove previsti.

Qualora il Componente dovesse collegarsi in ritardo o uscire anticipatamente, o nel caso dovesse assentarsi temporaneamente durante la seduta, deve segnalarlo per tempo all'USTS in modo che possa essere registrato l'orario di inizio e fine collegamento.

L'elenco presenti con relativi orari di inizio e fine collegamento verrà riportato nel verbale della riunione.

Il Componente ed eventuali uditori che si collegano alla stanza virtuale devono registrarsi con il proprio Cognome per permettere la corretta identificazione.

Nel caso in cui l'utente non risulti identificabile, non potrà essere accettato dall'USTS fino a quando non sarà possibile l'identificazione.

Durante la seduta telematica l'utilizzo della telecamera è obbligatorio in modo da poter consentire la rilevazione della presenza e di verificare l'assenza di eventuale personale esterno al CE. Il microfono deve essere acceso unicamente al momento dell'intervento, in modo da eliminare eventuali disturbi. Per intervenire alla discussione si raccomanda che l'utente utilizzi la funzione "alza la mano" in modo da evitare sovrapposizioni.

L'USTS, e chiunque ne avesse esigenza, può condividere sullo schermo materiale utile allo svolgimento dei lavori.

È responsabilità di ciascun componente partecipare alla riunione telematica fuori dall'orario di servizio ai fini della fruizione del gettone.

Art. 6 Verbalizzazione

Di norma entro 2 giorni lavorativi dalla riunione del CET, l'USTS invia ai componenti il verbale della seduta; tale verbale viene approvato 5 giorni dopo l'invio da parte dell'USTS secondo la formula del silenzio-assenso. Qualora nel suddetto periodo pervengano all'USTS richieste di modifica del verbale da parte di componenti, queste, in accordo con il Presidente, vengono opportunamente raccolte ed implementate e quindi al termine dei 5 giorni viene trasmessa la nuova versione del verbale, che si considera definitiva. Gli studi rispetto ai quali è stato rilasciato parere favorevole si ritengono approvati in sede di riunione.

Di norma entro sette giorni dalla riunione, l'USTS ha il compito di inviare il verbale ai richiedenti in base alla modalità di sottomissione, se direttamente dai Promotori o da parte delle URC. I verbali degli studi approvati vengono inviati di norma il 3° giorno lavorativo dopo la riunione del CET.

L'invio del verbale ai componenti del CET-ASOV avviene tramite mail. L'invio del verbale ai singoli richiedenti, avviene tramite mail e, se disponibile un indirizzo PEC anche tramite posta elettronica certificata, secondo le modalità e le forme previste dalla normativa vigente.

L'emissione dei pareri relativi alle Sperimentazioni Cliniche con Farmaco deve avvenire nei termini temporali previsti dal Regolamento EU 536/2014 e secondo le scadenze imposte da AIFA per la Parte I (tramite assegnazione delle *subtask*) e da CTIS per la Parte II (tramite creazione di task).

Il parere relativo alle richieste di autorizzazione all'Uso Compassionevole di Medicinali o di Dispositivi Medici viene inviato il giorno successivo la riunione.

Il Presidente può delegare la firma dei verbali di cui al presente articolo al Responsabile dell'USTS e ad altro componente dell'USTS. La dichiarazione di delega verrà archiviata a cura dell'USTS. I verbali di norma sono firmati digitalmente ed archiviati a cura dell'USTS.

Il ricercatore, ovvero il promotore, qualora non ritenga adeguate le motivazioni del parere, può, una sola volta, richiedere una revisione dello stesso, fornendo opportuna documentazione. Il CET prende in considerazione la richiesta ed è tenuto a fornire una risposta documentata per iscritto.

Art. 7 Provvedimenti d'urgenza

Nel caso di richieste di valutazione di Usi Compassionevoli con carattere di urgenza, ossia quando le condizioni cliniche del paziente rendano impossibile/non raccomandabile che la richiesta sia trattata in via ordinaria nella prima riunione utile del CET, queste devono essere fatte pervenire all'USTS che, di concerto con il Presidente, valuta la necessità di convocazioni di "riunioni virtuali urgenti" come previsto dall'Art. 11 paragrafo 6. La richiesta di valutazione in urgenza di un caso di Uso Compassionevole deve essere corredata da una motivazione clinica da parte del Medico richiedente.

La convocazione di una "riunione virtuale urgente" avviene via mail: l'USTS istruisce la problematica in questione e ne trasmette comunicazione via posta elettronica ai Componenti del CET, unitamente ad eventuale documentazione ritenuta pertinente ed utile alla valutazione; se necessario, il ricevimento del messaggio viene verificato anche telefonicamente. I Componenti del CET sono chiamati ad esprimere il proprio parere (sempre a mezzo posta elettronica) entro il primo giorno lavorativo dal ricevimento della convocazione. Alla scadenza del suddetto termine l'USTS di concerto con il Presidente procede all'emissione del parere in accordo alle valutazioni trasmesse dai Componenti. La riunione si considera validamente convocata se viene ricevuto il parere di almeno la metà più uno dei Componenti (compreso l'esperto di patologia di riferimento). Ai fini della verbalizzazione viene considerata la data di scadenza del termine per il ricevimento dei pareri dei Componenti del CET (entro il 1° giorno lavorativo dall'invio della convocazione).

Per le Sperimentazioni Cliniche con Medicinale, nel caso fosse necessaria una valutazione con tempistiche non compatibili con le riunioni ordinarie, l'USTS, d'accordo con il Presidente convoca "consultazioni virtuali urgenti" via mail con i componenti del CET che erano stati inizialmente individuati per la valutazione dello studio e per conoscenza il Presidente. I componenti dovranno dare riscontro all'USTS sulla base delle tempistiche indicate in modo da poter comunicare l'esito ad AIFA. Tale esigenza potrebbe essere necessaria nel caso di:

- Valutazione DAR di Parte I
- Valutazione delle risposte dello Sponsor a RFI di valutazione per la Parte I

I pareri delle "riunioni virtuali urgenti" e delle "consultazioni virtuali urgenti" vengono ratificati nel verbale della seduta ordinaria successiva.

Nel caso di richiesta da parte di un PI di valutazione di uno studio in una riunione ordinaria sottomesso oltre la deadline, questa dovrà essere corredata da una lettera da parte del PI contenente la motivazione di urgenza qualificata, motivata e comprovata (es. scadenza bandi per finanziamenti) per cui non è possibile attendere la valutazione alla riunione successiva considerando che il CET di norma si riunisce ogni 15 giorni. L'USTS sottomette la richiesta al Presidente che valuterà il carattere

d'urgenza e decide se inserirlo in valutazione anche oltre la deadline compatibilmente con il numero di pratiche in esame già presenti in O.d.G.

Art. 8 Monitoraggio

Ogni protocollo approvato dal CET viene sottoposto a monitoraggio.

Per gli studi sottomessi dalle URC, il CET è supportato dalle URC per ottemperare agli aspetti legati al monitoraggio.

L'attività di monitoraggio si focalizza sui seguenti aspetti:

- a. monitoraggio dell'andamento dello studio a livello locale;
- b. monitoraggio della sicurezza dei pazienti in sperimentazione;
- c. monitoraggio delle modifiche al protocollo originale (emendamenti).

Il ricercatore è tenuto, a non attuare alcuna modifica del protocollo senza che il CET abbia espresso, per iscritto, parere favorevole, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti coinvolti nella ricerca. Al termine dello studio il ricercatore invierà al CET, la comunicazione di fine-studio.

Le problematiche relative alla farmacovigilanza vengono valutate da almeno due componenti del CET (un farmacista ed un farmacologo) con competenze in farmacovigilanza.

Per gli Usi Compassionevoli autorizzati dal CET, l'USTS procede alla richiesta di Follow-Up su base trimestrale ai Clinici richiedenti e presenta al CET i dati raccolti.

È compito del CET verificare che i dati relativi agli studi autorizzati siano resi pubblici ad opera del promotore, secondo le modalità previste dalla normativa vigente.

Il CET è tenuto a richiedere al promotore un report con tutti i risultati sia locali che dell'intero campione oggetto dello studio, anche in assenza di una loro pubblicazione.

Art. 9 Ufficio di Segreteria Tecnico Scientifica del CET

L'USTS è di supporto all'attività del CET e ha al suo interno personale amministrativo e personale scientifico adeguato che consentano l'espletamento delle funzioni e compiti ad esso attribuiti secondo il Regolamento del CET.

L'USTS mantiene rapporti costanti con le URC dei centri di cui il CET è di riferimento, stabilendo delle procedure condivise e prevedendo per quanto possibile incontri periodici.

L'attività principale dell'USTS:

1. *Ricezione della corrispondenza*

- Registra tutta la corrispondenza relativa a richieste di parere in ingresso sul Protocollo Aziendale;
- Verifica la completezza e correttezza della documentazione presentata dal Promotore e/o URC in ordine alle richieste di parere per studi clinici, usi compassionevoli ed emendamenti sostanziali;

2. *Preparazione della seduta*

- Provvede all'assegnazione, ad ogni studio e nuovo uso compassionevole, di un codice identificativo interno univoco;
- Redige l'O.d.G. delle nuove richieste di parere per protocolli di studio, emendamenti ed usi compassionevoli, da sottoporre all'esame del CET;
- Aggiorna e predispone per ogni seduta l'elenco dei protocolli di studio da riesaminare in ordine ai chiarimenti pervenuti e l'elenco degli studi che risultano ancora sospesi;
- In ordine alla corrispondenza arrivata, individua i temi e le comunicazioni di carattere generale da inserire all'O.d.G.;
- In collaborazione con il Presidente, individua per ogni pratica all'o.d.g. uno o più membri che fungano da relatori nel corso della seduta;
- Tramite CRMS, mette a disposizione dei Componenti convocati tutta la documentazione relativa all'O.d.G.;
- Invia la convocazione alla seduta a tutti i Componenti convocati;
- Invia la mail con il riassunto delle istruttorie ai singoli componenti, allegando le griglie di valutazione idonee alla tipologia di studio;
- Predispone una scheda riassuntiva secondo Allegato B per le pratiche in esame di cui il CET deve rilasciare parere come unico CE nazionale e, in caso, anche per altre pratiche;
- Effettua la verifica antecedente alla seduta relativa a tutte le richieste di parere per studi clinici (e, se necessario, per usi terapeutici) all'o.d.g. richiedendo al Promotori eventuali modifiche/integrazione della documentazione laddove necessario;
- Effettua la verifica antecedente alla seduta di tutti i chiarimenti per studi (e, se necessario, per emendamenti) per cui è stato espresso un parere sospensivo posti all'O.d.G.;
- Raccoglie i commenti fatti pervenire dai componenti prima della seduta tramite la relazione;

3. *Adempimenti durante la seduta*

- Il Responsabile dell'USTS, unitamente ad altro personale dell'USTS, presenza alla seduta con attività di presentazione degli studi e verbalizzazione;

- Verifica all'inizio e durante tutta la seduta la presenza del numero legale, registrando le entrate/uscite dei componenti, anche al fine della corresponsione del gettone di presenza e degli eventuali crediti ECM;
- Acquisisce le dichiarazioni relative a eventuali conflitti di interesse da parte dei membri e in relazione agli studi in O.d.G.;
- Registra la presenza di uditori esterni e acquisisce le dichiarazioni relative alla riservatezza;

4. *Adempimenti successivi alla seduta*

- Verbalizza quanto discusso in seduta e invia il verbale generale della seduta a tutti i Componenti per verifica;
- Predispone i pareri delle singole pratiche valutate e, se previsto, li firma su delega del Presidente inviandoli poi ai Proponenti;
- Provvede ad inserire nei registri laddove previsto, i pareri espressi dal CET in conformità a quanto previsto dalla normativa vigente;
- Provvede a mantenere contatti con AIFA comunicando secondo le tempistiche richieste, le valutazioni degli studi sottomessi secondo Regolamento UE 536/2014;

5. *Altre attività trasversali:*

- Rapporti con Promotori/Sperimentatori, organi istituzionali ed enti esterni;
- Attività di supporto ai Promotori/Sperimentatori, svolgendo anche una funzione di problem solving telefonico;
- Provvede alla gestione degli adempimenti previsti dalla normativa vigente relativamente alla gestione del CTIS, l'OsSC, dell'RSO e del CRMS come profilo "Comitato Etico";
- Invia ad AIFA la documentazione relativa agli usi terapeutici autorizzati dal CET secondo DM 07/09/2017;
- Predispone su base annuale un Report delle attività di valutazione del CET;
- di concerto con le altre USTS dei CET del Veneto, aggiorna periodicamente la modulistica richiesta dal CET per la valutazione delle richieste di parere per studi, emendamenti e usi terapeutici;
- di concerto con le altre USTS dei CET del Veneto, provvede alla revisione periodica delle procedure operative del CET;
- Aggiorna periodicamente il sito web del CET;
- Recepisce le norme in materia di sperimentazione clinica e ne mette a conoscenza il CET;

6. *Archiviazione*

- gestisce l'archiviazione di tutta la documentazione relativa ai protocolli di studio, ai verbali delle sedute nonché di ogni altro documento di pertinenza;

- aggiorna il registro interno degli studi clinici CRMS che funge da archivio elettronico di tutta la documentazione valutata dal CET.

I componenti dell'USTS partecipano a corsi di aggiornamento professionale e a convegni nell'ambito delle proprie competenze inerenti all'attività del CET, con spese a carico del fondo CET;

Art. 10 Archiviazione

Tutta la documentazione presentata al CET, nonché tutta la corrispondenza relativa all'attività del CET sarà archiviata dall'USTS.

In particolare, tale archiviazione includerà:

- L'atto costitutivo, il Regolamento e le Procedure Operative del CET;
- L'elenco di tutti i Componenti del CET, quelli attuali e quelli che si sono succeduti, inclusa la loro qualifica e l'istituzione di appartenenza, qualora applicabile;
- Il registro delle sperimentazioni cliniche e dei pareri emessi;
- La modulistica preparata dal CET per l'ottimizzazione del lavoro del CET stesso;
- Tutta la documentazione inviata dai richiedenti il parere;
- La corrispondenza con i richiedenti o con altre parti interessate;
- L'agenda di tutte le riunioni;
- I verbali di tutte le riunioni;
- Le dichiarazioni sul Conflitto di Interesse dei componenti e dell'USTS;
- Le Dichiarazioni di Riservatezza degli uditori esterni;
- Tutta la documentazione relativa ai monitoraggi;
- Tutta la documentazione relativa agli studi.

2. Tutta la documentazione relativa ai singoli studi viene conservata in formato elettronico nel registro regionale CRMS;

3. Il Regolamento e le Procedure Operative sono pubblicamente disponibili e accessibili alle parti interessate sul sito web del CET. Tutta la documentazione è a disposizione delle Autorità regolatorie.

Art. 11 Aspetti Economici

Con DM 30 gennaio 2023 sono stabilite le tariffe uniche per le Sperimentazioni Cliniche con Farmaco e relativi emendamenti sostanziali. Tali tariffe vanno versate ad AIFA che su base trimestrale provvede a versare al CET-ASOV competente le quote delle tariffe incassate di sua spettanza.

La Regione Veneto con DGRV 330 del 29/03/2023 ha stabilito le tariffe a carico del Promotore per l'assolvimento dei compiti demandati al CET differenti dalle sperimentazioni cliniche e dagli studi di

cui all'art. 2 del regolamento (UE) n. 536/2014 e modifiche sostanziali. Le tariffe individuate dalla DGRV 330/2023 sono:

- Euro 6.000,00 per l'espressione del parere unico;
- Euro 4.000,00 per la valutazione di uno studio clinico;
- Euro 1.500,00 per approvazione di un emendamento sostanziale agli studi clinici;

Le indicazioni sulle modalità di versamento di tali tariffe sono disponibili sul sito web del CET-ASOV.

Tali tariffe non sono previste nel caso di sottomissione di studi promossi da enti "no-profit" ai sensi del DM 30/11/2021.

Le tariffe sono determinate in misura tale da garantire la completa copertura delle spese connesse alle attività di competenza del CET, ivi compresa l'attività dell'USTS.

La ricevuta/distinta bancaria dell'avvenuto pagamento (NON l'ordine di pagamento o la conferma di avvenuta trasmissione alla Banca) dovrà essere inviata contestualmente alla richiesta di parere quale parte integrante della documentazione.

Gli oneri di funzionamento del CET-ASOV comprendono:

- a) gettone di presenza dei componenti che con DM 30 gennaio 2023 è stato determinato in euro 300,00;
- b) rimborso per le spese di viaggio dei Componenti del CET-ASOV per la partecipazione alle riunioni;
- c) rimborso delle spese documentate per l'eventuale partecipazione a corsi di aggiornamento da parte dei componenti del CET-ASOV e dei componenti dell'USTS;
- d) attrezzature informatiche, arredi, spese di cancelleria, materiale di documentazione dell'USTS;
- e) stipendi per il personale "atipico" dell'USTS del CET-ASOV.

I componenti del CET-ASOV, se dipendenti di una Pubblica Amministrazione, devono avere preventiva autorizzazione dell'Ente di appartenenza e devono svolgere l'attività fuori orario di servizio. È compito del componente provvedere a rinnovare tale autorizzazione.

Per il rimborso delle spese di viaggio ci si rifà a quanto previsto dagli uffici preposti nella struttura sede del CET-ASOV.

La gestione e rendicontazione del fondo del CET-ASOV è conforme alle istruzioni stabilite dalla Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, in accordo con la Direzione Programmazione e controllo SSR e Azienda Zero.

Elenco Allegati alle Procedure:

Allegato A_Modulo riservatezza-segreto d'ufficio
Allegato B1_Sintesi studio a cura USTS_sperimentali
Allegato B2_Sintesi studio a cura USTS_osservazionali
Allegato B3_Sintesi studio a cura USTS_osservazionali CE Unico Nazionale
Allegato B4_Sintesi studio a cura USTS_nuovo regolamento
Allegato C_Griglia_istruttore
Allegato D1_CLINICAL ASSESSMENT
Allegato D2_STATISTICAL ASSESSMENT
Allegato E1_IDONEITÀ DEI CENTRI
Allegato E2_INFORMATIVE AL PAZIENTE
Allegato E3_MODALITÀ DI RECLUTAMENTO
Allegato F_Criteri per la valutazione di una ricerca

Elenco 1_DOCUMENTAZIONE INDAGINE CLINICA CON DM CE
Elenco 2_DOCUMENTAZIONE INDAGINE CLINICA CON DM NO CE
Elenco 3_DOCUMENTAZIONE OSSERVAZIONALE FARMACOLOGICO PROSPETTICO
Elenco 4_DOCUMENTAZIONE SPERIMENTALE ALTRO
Elenco 5_DOCUMENTAZIONE OSSERVAZIONALE FARMACOLOGICO RETROSPETTIVO
Elenco 6_DOCUMENTAZIONE OSSERVAZIONALE ALTRO
Elenco 7_DOCUMENTAZIONE PRESTAZIONI IVD
Elenco 8_DOCUMENTAZIONE USO COMPASSIONevole
Elenco 9_DOCUMENTAZIONE USI IN CASI ECCEZIONALI DM
Elenco 10_DOCUMENTAZIONE EMENDAMENTO
Elenco 11_ DOCUMENTAZIONE DA PRESENTARE PER LA RICHIESTA DI UN USO NON RIPETITIVO
DI TERAPIE AVANZATE

Modulo 1_Lettera trasmissione studi altro_osservazionali
Modulo 2_Lettera trasmissione studi con DM
Modulo 3_Modulo di domanda per indagine clinica PMCF
Modulo 4_Dichiarazione nonprofit
Modulo 5_Dichiarazione DM30nov21
Modulo 6_Sinossi in italiano
Modulo 7_Dichiarazione a cura del Promotore sulla natura Osservazionale
Modulo 8_Informativa e consenso trattamento dati

Modulo 9_Modulo di Idoneità sito specifico DM
Modulo 10_Modulo di fattibilità locale
Modulo 11_Dichiarazione PI_osservazionale farmaco
Modulo 12_Dichiarazione PI_osservazionale dispositivo medico
Modulo 13_Dichiarazione PI_osservazionale altro
Modulo 14_Modulo di domanda per il CE uso compassionevole
Modulo 15_Esempio Protocollo Uso Terapeutico
Modulo 16_Lettera di trasmissione emendamento sostanziale