

**PROCEDURE OPERATIVE
STANDARD PER IL FUNZIONAMENTO DEL
COMITATO ETICO TERRITORIALE
REGIONE SICILIANA**

Acronimi

CET= Comitato Etico Territoriale (della Regione Siciliana) AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco

CCNCE = Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici CTIS = *Clinical Trials Information System*

DAR = *Draft Assessment Report*

DM = Dispositivo Medico

FAR = *Final Assessment Report*

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 STS = Segreteria Tecnico Scientifica

Sommario

Art. 1 Aspetti generali	4
Art. 2 Sottomissione delle pratiche al CET	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 Sperimentazioni Cliniche con Farmaco	8
2.3 Nuovi Emendamenti non sostanziali/Comunicazioni varie	9
2.4 Procedura di ricorso contro il parere negativo per sperimentazioni cliniche	10
Art. 3 Convocazione delle riunioni	9
Art. 4 Svolgimento delle Riunioni	11
Art. 5 Gestione Sedute Telematiche	12
Art. 6 Verbalizzazione	14
Art. 7 Provvedimenti d'urgenza	14
Art. 8 Monitoraggio	16
Art. 9 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 della Regione Siciliana – di seguito CET - è un organismo indipendente costituito in applicazione al DA n. 541 del 07.06.2023 e s.m.i. 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 ha sede, presso l'Assessorato della Salute Dipartimento Pianificazione Strategica e la Segreteria Tecnico Scientifica è stata individuata c/o il Policlinico "P. Giaccone" di Palermo.

Il CET 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 ed il personale della Segreteria Tecnico-Scientifica sono vincolati al segreto d'ufficio. Il CET deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.

Il CET 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 ha come riferimento quanto previsto dalla normativa internazionale, europea e nazionale in materia di sperimentazione clinica richiamata nel Regolamento del CET, 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

La sottomissione della documentazione al CET 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 di nuovi studi e dei relativi emendamenti avverrà da parte del Promotore dello studio direttamente alla STS del CET e nel caso di richiesta di rilascio di parere come CE Unico Nazionale per le sperimentazioni cliniche interventistiche farmacologiche tramite il *Clinical Trials Information System* come da procedura sotto riportata.

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

- **Sperimentazioni Cliniche con Medicinali**
(sottomesse in accordo al Reg. EU 536/2014 tramite CTIS)

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>) e dall'EU *Clinical Trial expert group*.

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.

Pervenuta la comunicazione dell'assegnazione dello studio sul portale CTIS, la STS procederà a scaricare la documentazione e a verificarne la completezza secondo le *deadline* indicate da AIFA. Al momento della ricezione di una documentazione (studio/emendamento) la STS attribuirà un numero di protocollo in modo da registrarne la sottomissione.

- **Indagini Cliniche con Dispositivi Medici**

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

La sottomissione deve avvenire in formato elettronico tramite mail alla STS con allegata tutta la documentazione necessaria.

La STS 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 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. La STS 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-medicis&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 alla STS secondo l'elenco documenti allegato alla presente procedura (Elenco 3) contestualmente all'inserimento dello studio nel Registro Studi Osservazionali (RSO) e comunque nel rispetto di quanto riportato nelle "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci" (Det. AIFA 425-2024). La valutazione da parte del CET sarà effettuato solo nel caso di studi monocentrici o per i quali viene richiesta l'emissione del parere unico nel ruolo di centro coordinatore.

La sottomissione deve avvenire in formato elettronico tramite mail alla STS con allegata tutta la documentazione necessaria.

La STS 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 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. La STS ne darà opportuna

comunicazione al Richiedente via mail.

➤ **Studi Osservazionali retrospettivi relativi a usi non autorizzati**

Rientrano in questa tipologia gli studi osservazionali retrospettivi, per la valutazione a posteriori di farmaci autorizzati al commercio usati in indicazioni non autorizzate (per esempio usi off-label ai sensi della Legge 648/96) e studi osservazionali retrospettivi, per la valutazione a posteriori di dati raccolti per farmaci non ancora in commercio o usati in indicazioni non autorizzate (per esempio usi compassionevoli).

La sottomissione deve avvenire in formato elettronico tramite mail alla STS con allegata tutta la documentazione necessaria. La STS 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 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.

Particolare attenzione dovrà essere prestata dal CET alla verifica delle condizioni previste dalle linee guida AIFA per la tipologia di studi sopra riportata, al fine di evitare che tale approccio metodologico venga applicato per mascherare situazioni che sono invece riconducibili a sperimentazioni cliniche.

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 della STS. La Linea Guida degli studi osservazionali sui farmaci (Det. AIFA 425-2024) può essere presa quale riferimento anche nella valutazione degli studi osservazionali non farmacologici, in considerazione dell'analogia impostazione metodologica applicata.

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

Le richieste di autorizzazione dovranno pervenire alla STS del CET in forma completa in linea con le *deadline* stabilite nel Calendario Riunioni presente sul sito web del CET.

La STS effettua una verifica formale della completezza della documentazione presentata, e qualora la documentazione non risulti completa, rinvia la pratica al committente, 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. Alla lettera di trasmissione viene attribuito un numero di protocollo secondo sistema interno in modo da registrarne l'avvenuta sottomissione.

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. 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 della STS 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 devono essere inviati alla STS 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.

Per gli studi Approvati a Condizione, la verifica dell'ottemperanza alle condizioni poste dal CET di concerto con il Presidente o altro competente dell'organo, verrà effettuata dalla STS, 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 in sede di riunione. Il CET valuta i chiarimenti se inviati fino a 10 giorni lavorativi prima della riunione.

2.2.2 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 della STS.

2.4 Procedura di ricorso contro il parere negativo per sperimentazioni cliniche

Il parere negativo da parte del CET sulla parte II del dossier di sperimentazione clinica presentata secondo il Regolamento (UE) n. 536/2014 comporta il diniego di svolgimento della sperimentazione su tutto il

territorio nazionale, anche in caso di parere favorevole sulla parte I.

In caso di ricorso contro il parere negativo da parte del promotore per obiezioni sollevate esclusivamente sulla parte II della domanda di sperimentazione, il CET che ha valutato tale domanda è responsabile della gestione della procedura di ricorso, da gestire in accordo alla procedura prevista da AIFA. Quest'ultima dovrà essere tenuta tempestivamente informata nei termini previsti dalla procedura stessa, al fine di consentire l'eventuale revisione del parere caricato nel CTIS in caso di accoglimento del ricorso. Il CET partecipa altresì alla procedura di ricorso relativa ad obiezioni sollevate sulla parte I valutata congiuntamente ad AIFA.

In generale, 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.

2.5 Procedura di ricorso contro il parere negativo per studi osservazionali farmacologici

Il parere negativo da parte del CET comporta il diniego di svolgimento dello studio su tutto il territorio nazionale.

In generale, 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. 3 Convocazione delle riunioni

Il CET 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 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 della STS, la documentazione risulta completa, congrua e pertinente in accordo alla normativa vigente. Nel caso di mancanza di documenti o di documentazione non pertinente, ne verrà data comunicazione tramite mail ai Richiedenti, secondo quanto previsto nel paragrafo 2.1.2.

La STS predisponde, 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. Ogni pratica sarà esaminata dal 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). 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, ove necessario.

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 CE locali, per i quali non fosse presente il componente al quale era stato affidato il protocollo di ricerca iniziale, la STS affiderà la valutazione ad un nuovo Componente e, oltre alla documentazione relativa all'emendamento stesso, la STS fornirà anche la documentazione necessaria a ricostruire la storia dello studio.

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 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. Entro due giorni prima della seduta i componenti del CET dovranno comunicare alla STS 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.

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 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 la STS.

Art. 4 Svolgimento delle Riunioni

In apertura di riunione la STS verifica il numero legale corrispondente alla presenza di almeno la metà più uno dei componenti come previsto dal Regolamento. La STS 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 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.

Nel caso di Sperimentazioni Cliniche con Farmaco, ai componenti designati per la valutazione verrà fornita una griglia specifica per la Parte I e una griglia per la Parte II 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 richieste di chiarimenti (RFI), la STS le comunicherà ad AIFA per la Parte I o al Proponente per la Parte II.

Tali griglie devono essere inviate dai *referee* almeno 10 giorni prima della seduta alla STS per le pratiche

Versione 3 del 25/09/2024

sottomesse in accordo al Reg. EU 536/2014 nel portale CTIS, la STS provvederà entro un giorno dalla ricezione a caricarle nel drive ai fini di una condivisione collegiale prima delle sedute in cui gli studi verranno valutati.

Le decisioni sono prese a maggioranza dei componenti presenti alla seduta. 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 alla STS. A seguito della verifica delle condizioni poste dal CET, la STS 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.

Nei casi **c** e **d** il parere dovrà essere motivato.

Tutti gli studi approvati potranno essere avviati solo dopo la stipula della convenzione economica (ove applicabile) e l'adozione della delibera autorizzativa da parte del Direttore Generale dell'Azienda.

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. L'organizzatore del *meet* ha il compito di ammettere i partecipanti alla riunione.

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 dalla STS, 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. Quando sarà possibile riprendere il collegamento, la Segreteria Centrale procederà a riammettere l'utente in seduta.

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

Al momento del collegamento il Componente viene registrato dalla STS 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. Viene nominato un referente per la rilevazione delle presenze dei Componenti del CET.

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

È prevista una tolleranza di 15 minuti dall'inizio dell'orario previsto dalla seduta per la rilevazione delle presenze. Dopo 15 minuti scatta l'assenza. Ogni 30 minuti il Referente verifica le presenze.

Eventuali deroghe giustificate dovranno essere comunicate alla STS.

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 ed evitare di creare confusione con eventuali omonimie tra i nomi. Lo stesso vale per i Componenti della STS.

Nel caso in cui l'utente non risulti identificabile, non potrà essere accettato dalla STS 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.

Gli studi all'O.d.G. vengono approvati dopo la discussione e la valutazione da parte dei componenti. In particolare, il Referente ha il compito dopo la valutazione di ciascuno studio, di acquisire il parere di ciascun componente presente.

La presenza dell'utente che risulta collegato, ma che per più di due volte non risponde all'invito di prendere parte alla discussione per esprimere il proprio parere o non partecipa alla votazione, in caso sia necessario votare, verrà considerata assente.

La STS, e chiunque ne avesse esigenza, può condividere sullo schermo materiale utile allo svolgimento dei lavori.

È responsabilità di ciascun componente, dipendente di una P.A., partecipare alla riunione telematica fuori dall'orario di servizio ai fini della fruizione del gettone, utilizzando un collegamento che garantisca la riservatezza degli argomenti trattati.

Art. 6 Verbalizzazione

Di norma entro sette giorni dalla riunione, la STS ha il compito di inviare il verbale ai richiedenti in base alla modalità di sottomissione, se direttamente dai Promotori o da parte degli sperimentatori principali.

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) le stesse sono inviate dalla STS

Il Presidente può delegare la firma dei verbali di cui al presente articolo al Vicepresidente o altro componente dell'organo. I verbali sono firmati digitalmente ed archiviati a cura della STS.

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 alla STS 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: la STS 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 la STS 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).

Per le Sperimentazioni Cliniche con Medicinale, nel caso fosse necessaria una valutazione con tempistiche non compatibili con le riunioni ordinarie, la STS, d'accordo con il Presidente convoca in via straordinaria "consultazioni virtuali urgenti" via mail con uno o più *referee*, sentito il Presidente. I componenti dovranno dare riscontro alla STS 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. La STS 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

L'attività di monitoraggio degli studi da parte del CET sarà effettuata per tutti gli studi osservazionali farmacologici e con dispositivo medico per tutti gli studi monocentrici o per quelli in cui viene rilasciato il parere unico.

Lo Sperimentatore Responsabile dovrà comunicare al CET le seguenti informazioni: data inizio arruolamento, data di fine arruolamento e data di conclusione dello studio. Inoltre, a partire dalla data di approvazione, dovrà essere fornito un rapporto annuale sullo stato di avanzamento dello studio.

Lo Sperimentatore Responsabile 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.

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

Art. 9 Segreteria Tecnico Scientifica del CET

La STS in conformità alle linee di indirizzo, pubblicate il 31.07.2023, previste dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici (CCNCE) per i regolamenti di funzionamento dei CET 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. Il referente per il CTIS è nominato tra i componenti della segreteria. L'attività principale della STS:

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;
- Invia la convocazione alla seduta a tutti i Componenti convocati;
- 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.;

3. *Adempimenti durante la seduta*

- Il Responsabile della STS, unitamente ad altro personale della STS, presenza alla seduta con attività di 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;
- Predisporre 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;
- Gestisce le procedure sottomesse attraverso CTIS (validazione, invio ai componenti del materiale, dei *Draft Assessment Report* (DAR) e predisposizione del *Final Assessment Report* (FAR);
- Gestisce l'Osservatorio Sperimentazioni Cliniche (OsSC) e il Registro Studi Osservazionali (RSO);
- 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 e dell'RSO come profilo "Comitato Etico";
- Invia ad AIFA la documentazione relativa agli usi terapeutici autorizzati dal CET secondo DM 07/09/2017;
 - Predisporre su base annuale un Report delle attività di valutazione del CET;
 - Aggiorna periodicamente la modulistica richiesta dal CET per la valutazione delle richieste di parere per studi, emendamenti e usi terapeutici;
 - 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 che funge da archivio elettronico di tutta la documentazione valutata dal CET.

I componenti della STS 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 dalla STS.

In particolare, tale archiviazione includerà:

- L'atto costitutivo/decreto, 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 della STS;
- 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 interno;

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 competente le quote delle tariffe incassate di sua spettanza.

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.

- Euro 6.000,00 per l'espressione del parere unico;
- Euro 4.000,00 per la valutazione di uno studio clinico anche quelli inerenti indagine clinica su dispositivo medico;
- Euro 2.500,00 per approvazione di un emendamento sostanziale agli studi clinici anche quelli inerenti indagine clinica su dispositivo medico;

Per Emendamenti Sostanziali gestiti secondo Direttiva 2001/20/CE solo nel caso di sottomissione in OsSC per sola valutazione del CET va versata la tariffa di 2.500€. Per gli emendamenti sostanziali che coinvolgono anche AIFA nella valutazione, vanno seguite le indicazioni previste per il pagamento della Tariffa Unica.

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

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 della STS.

La ricevuta/distinta bancaria dell'avvenuto pagamento dovrà essere inviata contestualmente alla richiesta di parere quale parte integrante della documentazione.

Gli oneri di funzionamento del CET comprendono:

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

Elenco Allegati alle Procedure:

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 COMPASSIONEVOL

Elenco 9_DOCUMENTAZIONE USI IN CASI ECCEZIONALI DM Elenco 10_DOCUMENTAZIONE EMENDAMENTO

Lettera trasmissione studi osservazionali Lettera trasmissione studi con DM

Modulo di domanda per indagine clinica PMCF Dichiarazione no-profit

Dichiarazione DM30nov21 Sinossi in italiano

Dichiarazione a cura del Promotore sulla natura Osservazionale Informativa e consenso trattamento dati

Modulo di Idoneità sito specifico DM Modulo di fattibilità locale

Dichiarazione PI_osservazionale farmaco

Dichiarazione PI_osservazionale dispositivo medico

Dichiarazione PI_osservazionale altro

Modulo di domanda per il CE uso compassionevole Modulo di Protocollo Uso Terapeutico

Lettera di trasmissione emendamento sostanziale