



Linee guida relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria (DM 17.12.2004).



1. Il Comitato Etico per la sperimentazione.

1.1. Funzioni del Comitato Etico

Il Comitato Etico (di seguito CE) esprime pareri relativi a:

- a) sperimentazioni con ogni tipo di tecnologia biomedica (farmaci, dispositivi medici, tecnica chirurgica, diagnostica, ecc.) o altra tipologia di intervento (assistenziale, formativo, di qualsiasi altro tipo) promosse da soggetti committenti (d'ora in poi chiamati "promotori") appartenenti all'industria che produce e/o commercializza farmaci e/o dispositivi medici, e che prevedano o meno contributi a favore del/dei medico/i ricercatore/i (ospedalieri, MMG e PLS) o dell'intera unità operativa (UO) nella quale viene condotto lo studio;
- b) studi che prevedono l'impiego di ogni tipo di tecnologia biomedica (farmaci, dispositivi medici, tecnica chirurgica, diagnostica, ecc.) o altra tipologia di intervento (assistenziale, formativo, di qualsiasi altro tipo) da effettuare su protocolli stesi e promossi da società scientifiche, istituti pubblici e privati di ricerca o da gruppi autonomi di professionisti non appartenenti alle Aziende Ospedaliere, alle Aziende ULSS della provincia di riferimento o con queste convenzionati, agli IRCCS o a strutture di ricovero private situate nel territorio della provincia di riferimento;
- c) studi, che prevedono l'impiego di ogni tipo di tecnologia biomedica (farmaci, dispositivi medici, tecnica chirurgica, diagnostica, ecc.) o altra tipologia di intervento (assistenziale, formativo, di qualsiasi altro tipo) da effettuare su protocolli stesi da sanitari appartenenti alle strutture delle Aziende Ospedaliere, a quelle delle Aziende ULSS della provincia di riferimento o con queste convenzionate, agli IRCCS o a strutture di ricovero private situate nel territorio della provincia di riferimento, senza alcuna promozione di tipo industriale, di società scientifiche, istituti di ricerca o di altri soggetti;
- d) uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica (usi compassionevoli/expanded access), come previsto dal D.M. 08.05.2003;
- e) richieste di autorizzazione alla conduzione di studi di tipo osservazionale/epidemiologico, promossi da sponsor o da altro soggetto, che prevedano il coinvolgimento diretto o l'accesso ai dati sensibili del paziente / assistibile da parte di un medico ricercatore operante presso le



strutture delle Aziende Ospedaliere o delle Aziende ULSS della provincia di riferimento o che risultino con queste convenzionati, gli IRCCS o le strutture di ricovero private situate nel territorio della provincia di riferimento.

Il CE procede ad una semplice presa d'atto di tutti gli studi di tipo osservazionale/epidemiologico, promossi da sponsor o da altro soggetto che prevedano raccolte di dati clinici o amministrativi, senza il coinvolgimento diretto dei pazienti, relativi a soggetti assistiti presso le Aziende ULSS della provincia di riferimento, Aziende Ospedaliere, IRCCS, strutture di ricovero private.

1.2. Strutture a supporto della Ricerca / Sperimentazione

1.2.1 Nucleo per la Ricerca Clinica (NRC)

Al fine di garantire una presenza locale che sia di supporto ai ricercatori, promuovere la ricerca indipendente e assicurare una gestione organica degli studi viene proposta l'istituzione presso ciascuna Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera, IRCCS, struttura di ricovero privata, di un "Nucleo per la Ricerca Clinica" (NRC). Si tratta di un'articolazione organizzativa ospedaliera, indipendente dal CE, che ha l'obiettivo di garantire l'attuazione delle procedure di autorizzazione. Inoltre, tramite azioni di sostegno e coordinamento nei confronti del ricercatore e del proponente/CRO (Contract Research Organization), essa si prefigge il superamento delle criticità che dovessero emergere nell'istruttoria e nella conduzione degli studi clinici e al tempo stesso di promuovere la ricerca indipendente a livello locale.

È istituito preferibilmente presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio di Farmacologia di ciascuna delle istituzioni sanitarie sopracitate, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse.

Il Nucleo per la Ricerca Clinica svolge le seguenti attività:

a. compiti generali:

- ✓ supportare il ricercatore nella predisposizione e nell'inoltro della domanda di autorizzazione;
- ✓ fornire al CE gli elementi per la valutazione della fattibilità locale dello studio;
- ✓ predisporre gli atti procedurali connessi con gli aspetti autorizzativi ed economici derivanti dalla formulazione del parere;



- ✓ fornire assistenza per la gestione del farmaco e dei dispositivi medici sperimentali;
- ✓ monitorare la corretta conduzione dello studio;
- ✓ supportare il ricercatore nell'inoltro della documentazione relativa a modifiche del protocollo o altra documentazione connessa allo studio in corso;
- ✓ supportare il ricercatore nelle attività di vigilanza sulla sicurezza del prodotto in studio;
- ✓ dopo approvazione dello studio, tenere rapporti con il CE, i ricercatori, gli sponsor / CRO e gli uffici amministrativi locali.

b. attività di consulenza per le ricerche *no – profit*:

- ✓ supportare il ricercatore qualora sia egli stesso promotore di ricerche multicentriche, per l'espletamento dei compiti previsti dal DM 17 dicembre 2004;
- ✓ fornire assistenza nella stesura del costo paziente (costi per la terapia + costi per la diagnostica)*;
- ✓ fornire assistenza nella predisposizione del piano di arruolamento*;
- ✓ effettuare l'analisi delle possibili criticità rispetto alla applicazione delle GCP*;
- ✓ effettuare l'analisi delle criticità gestionali qualora fossero coinvolte più Unità Operative*;
- ✓ fornire assistenza nell'analisi delle cause dell'arruolamento non in linea con il piano di arruolamento e nella preparazione di un eventuale piano correttivo di arruolamento*;
- ✓ fornire assistenza nella applicazione di eventuali emendamenti*;
- ✓ supportare il ricercatore nella stesura di protocolli e/o emendamenti nel caso di ricerche cliniche indipendenti;
- ✓ predisporre le procedure di randomizzazione ed effettuare la randomizzazione, quando necessario*;

* Su richiesta del ricercatore/promotore; possono essere prestati anche nel caso di ricerche *for – profit*.

1.2.2. Commissione per la Ricerca in medicina Territoriale (CoRiT_{er})

Per la valutazione e la gestione degli studi in medicina territoriale il CE collabora con la Commissione per la Ricerca in medicina Territoriale (CoRiT_{er}), istituita con delibera del Direttore



Generale di ciascuna Azienda ULSS e i cui compiti sono dettagliati nella DGRV n. 187 del 1 febbraio 2002. Inoltre la CoRiTer promuove la ricerca indipendente a livello della medicina delle cure primarie, svolgendo attività di consulenza nei confronti dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta in analogia a quanto previsto per il Nucleo per la Ricerca Clinica a livello ospedaliero.

1.3. Criteri per la valutazione di una ricerca

Valutazione critica di un protocollo

Il CE adotta modalità esplicite e trasparenti di valutazione, utili alla formulazione del parere.

Sono riportati di seguito i punti salienti per la lettura critica di un protocollo.

A. Il razionale dello studio

Il CE valuta la rilevanza clinica e scientifica della ricerca rispetto alle conoscenze attuali, attraverso l'analisi critica della letteratura accreditata e, se necessario, richiedendo specifici approfondimenti in materia a personale competente e qualificato, nonché la validità etica dello studio.

B. La metodologia adottata

Il CE valuta l'adeguatezza delle metodiche sperimentali e cliniche usate in rapporto alla possibilità di conseguire gli obiettivi dichiarati. In particolare saranno considerati: il tipo di disegno sperimentale, il metodo di randomizzazione, l'adeguatezza della dimensione del campione, le misure di efficacia utilizzate (end-point), la correttezza del metodo statistico ipotizzato.

C. Gli Aspetti procedurali

Il CE verifica l'applicabilità del piano sperimentale alla pratica clinica. In particolare il CE valuta i tipi di prestazioni ed esami diagnostici richiesti e la trasferibilità dei risultati nella pratica clinica rispetto ai criteri di inclusione ed esclusione utilizzati.

Fattibilità

Il CE, avvalendosi del supporto del Nucleo per la Ricerca Clinica (NRC), per gli studi in ambito ospedaliero, e della Commissione per la Ricerca Territoriale (CoRiTer), nel caso degli studi



territoriali come previsto dalla DGRV n. 187 del 1 febbraio 2002, verifica la fattibilità della ricerca nella specifica realtà locale con riferimento:

- ✓ alla possibilità di arruolare un numero adeguato di soggetti per la durata dello studio;
- ✓ agli spazi previsti per la conduzione della ricerca;
- ✓ alle risorse di personale, strutturali e tecnologiche, anche in relazione alla contemporanea attività istituzionale;
- ✓ alla sostenibilità e convenienza dei costi per l'istituzione sede della sperimentazione;
- ✓ alle priorità assistenziali decise dall'istituzione sede della sperimentazione;
- ✓ alla congruità degli aspetti economici;
- ✓ gli eventuali pareri espressi da altri CE.

L'esito favorevole della verifica della fattibilità locale di una ricerca risulta essere "*conditio sine qua non*" per la successiva valutazione da parte del CE.

Eticità

L'eticità di un protocollo di ricerca rappresenta oggi l'elemento irrinunciabile del percorso valutativo compiuto dal Comitato Etico per la sperimentazione. Essa rappresenta la ragione stessa dell'esistenza del Comitato Etico. La valutazione etica vuole essere lo strumento di garanzia per i cittadini e di protezione delle parti coinvolte nelle sperimentazioni, soprattutto dei soggetti deboli. La costruzione di un orizzonte etico nel quale inserire la ricerca biomedica a garanzia del rispetto della persona diventa allora non solo una necessità sociale, ma la ragione stessa della legittimazione alla sperimentazione. Sono molti oggi i documenti internazionali, le dichiarazioni e le convenzioni che richiamano i principi a cui tutti i protocolli sperimentali devono attenersi¹. In questa sede ci limitiamo ad evidenziare i criteri essenziali che rendono etico un protocollo di ricerca e/o sperimentazione. In sintesi potremmo dire che ciò che rende etica la sperimentazione è:

¹ Vedasi in particolare:

- Codice di Norimberga (1947)
- Dichiarazione di Helsinki (1964 e successive revisioni: Tokyo 1975, Venezia 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996, JAMA 1997, Edimburgo 2000)
- Belmont Report (1979)
- International Ethical Guidelines (CIOMS) (1993)
- Good Clinical Practice (EU; USA; Japan) (1996)
- Convention of Human Rights and Biomedicine (Council of Europe) (1997)
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council (2001)



- l'assunzione del principio del rispetto della persona;
- la reale validità scientifica del protocollo sia nei fini che nella metodologia;
- la reale assunzione da parte dei soggetti coinvolti nella sperimentazione dei fini della ricerca come propri fini (consenso informato);
- il corretto rapporto rischi/benefici: proporzionalità fra possibili rischi e possibili benefici.

Perché la ricerca biomedica sia circoscritta ai principi che abbiamo enunciato è necessario che si dia attenzione alla concreta realizzazione di alcune condizioni indispensabili:

- la ricerca deve essere veramente utile ai malati per i quali le attuali cure siano verosimilmente meno efficaci o addirittura inefficaci, con un attento controllo dell'influenza degli scopi commerciali sugli obiettivi della ricerca; è altresì necessaria attenta valutazione della qualificazione del proponente e della reale fattibilità della ricerca nella struttura sanitaria di riferimento;
- i mezzi utilizzati dalla ricerca devono essere congrui al fine specifico e cioè scientificamente corretti e coerenti con i principi etici;
- condizioni (disegno sperimentale) e circostanze (garanzie a tutela dei soggetti) non devono contraddire il bene della ricerca e la prospettiva della cura;
- autentica applicazione del consenso informato in modo che il soggetto abbia chiara coscienza di partecipare alla ricerca di un'occasione di bene (il soggetto non si sottopone alla sperimentazione, ma partecipa alla sperimentazione);
- assoluta trasparenza di tutte le procedure e adeguata verificabilità di tutte le procedure.

1.4. Copertura assicurativa

Il CE valuta le garanzie assicurative per eventuali danni ai soggetti che partecipano alla ricerca. La polizza assicurativa deve essere a copertura dei pazienti e degli sperimentatori coinvolti nella ricerca e deve essere commisurata ai rischi ed ai danni possibili della specifica sperimentazione in oggetto.

1.5. Decisioni

Il Comitato Etico esprime le seguenti valutazioni sulle ricerche:



- ✓ *Approvata*
- ✓ *Non Approvata*
- ✓ *Sospesa*: In questo caso la ricerca deve essere riesaminata dal Comitato Etico non appena siano stati chiariti i motivi che hanno condotto alla sospensione della decisione da parte del ricercatore o del Committente.
- ✓ *Approvata a condizione*: Il Comitato Etico pone delle condizioni all'approvazione della ricerca affidandone la verifica all'Ufficio di Segreteria Scientifica.

1.6. Presentazione delle domande per l'autorizzazione alla conduzione di uno studio / autorizzazione di emendamenti.

Il medico ospedaliero che intende condurre uno studio (ricercatore) inoltra la domanda di autorizzazione/presa d'atto all'Ufficio di Segreteria scientifica, indirizzandola al legale rappresentante della propria istituzione di appartenenza; il piano di ricerca dovrà essere precedentemente approvato dal Responsabile della Unità complessa. Il proponente che intende condurre una ricerca nel contesto della medicina delle cure primarie (DM 10 maggio 2001) presenta la domanda di autorizzazione/presa d'atto alla Segreteria Scientifica della CoRiTer, secondo quanto previsto dalla DGRV n. 187 del 1 febbraio 2002. (Flowchart generale: Allegati A, B e C). È compito della CoRiTer, dopo aver verificato la fattibilità e l'interesse dello studio nel contesto locale, se applicabile, inoltrare la domanda di autorizzazione/presa d'atto all'Ufficio di Segreteria Scientifica del Comitato Etico.

Le domande dovranno essere compilate presentando l'appropriata documentazione a seconda del tipo di studio (allegato D) e utilizzando, quando applicabile, i relativi moduli (vedi fac-simili in allegato E).

Le richieste di autorizzazione dovranno pervenire all'Ufficio di Segreteria scientifica del CE in forma completa almeno 18 giorni prima della data prevista per la seduta.

1.7. Trasmissione del parere

Le decisioni assunte dal CE vengono trasmesse tramite il NRC o la CoRiTer al legale rappresentante dell'istituzione di appartenenza del ricercatore per l'adozione del provvedimento deliberativo. Tale provvedimento viene comunicato da NRC/CoRiTer al ricercatore, al responsabile



della Unità complessa, alla Direzione Sanitaria, al Servizio Farmaceutico Territoriale, alla Farmacia Ospedaliera, agli Uffici Amministrativi e al promotore/CRO, ciascuno per le proprie competenze. Nel caso di “decisioni sospese” (non recepite con delibera del legale rappresentante), la trasmissione del parere al ricercatore e al promotore/CRO avviene a cura dell’Ufficio di Segreteria scientifica del Comitato Etico.

1.8. Procedure di appello

Il ricercatore, qualora non ritenga adeguate le motivazioni del parere, può richiedere una revisione dello stesso, fornendo opportuna documentazione.

Il CE prende in considerazione la richiesta ed è tenuto a fornire una risposta documentata per iscritto seguendo le stesse modalità previste per le formulazioni dei pareri.

1.9. Monitoraggio degli studi clinici

Per le attività di monitoraggio il CE verrà supportato dal Nucleo per la Ricerca Clinica e dalla CoRiTer (Flowchart monitoraggio e conclusione di una ricerca, Allegati F e G). A tal fine il ricercatore autorizzato dovrà inviare al NRC o alla CoRiTer tutte le comunicazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull’andamento della ricerca, presentando l’appropriata documentazione (Allegato H) e modulistica (fac-simile, Allegato I).

Il ricercatore è tenuto altresì a non attuare alcuna modifica del protocollo senza che il CE abbia espresso, per iscritto, parere favorevole, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti coinvolti nella ricerca.

Il ricercatore deve comunicare ogni evento o reazione avversa grave in modo immediato al promotore dello studio clinico. Il promotore deve inoltrare le reazioni avverse gravi ed inattese (SUSAR) alla rete europea di Farmacovigilanza (EudraVigilance), all’autorità competente italiana (AIFA), e ai Comitati Etici interessati. In particolare: le SUSAR che abbiano avuto esito letale o abbiano messo il paziente in pericolo di vita vanno segnalate entro sette giorni di calendario dal giorno in cui il promotore ne è venuto a conoscenza per la prima volta; per le altre SUSAR, entro 15 giorni.

Il CE ha facoltà di interrompere la ricerca qualora ritenga siano venute meno le motivazioni che lo hanno portato ad esprimere parere favorevole.



In tal caso darà immediata, dettagliata e motivata comunicazione scritta al ricercatore, allo sponsor e al legale rappresentante dell'istituzione.

1.10. La pubblicizzazione dei risultati

È compito del CE verificare che i dati relativi agli studi condotti nelle istituzioni sede di sperimentazioni vengano resi pubblici ad opera dello sponsor, anche utilizzando la sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale. Il Nucleo per la Ricerca Clinica, la CoRiTer e il CE sono tenuti a richiedere allo sponsor un *report* con tutti i risultati sia locali che dell'intero campione oggetto dello studio, anche in assenza di una loro pubblicazione. L'Azienda ULSS/l'Azienda Ospedaliera/gli IRCCS/le strutture di ricovero private potranno utilizzare gratuitamente e liberamente detti risultati solo per proprio uso interno e prendendo ogni necessaria precauzione per assicurarne la riservatezza, fatte salve le segnalazioni previste dalla normativa sulla farmacovigilanza. Non potranno tuttavia farne oggetto di pubblicazioni né di altra forma di comunicazione scientifica senza preventiva autorizzazione dello sponsor.

2. Fondi per la gestione della ricerca

2.1. Fondo per la gestione del CE / Ufficio di Segreteria Scientifica / Nucleo per la Ricerca Clinica / Commissione per la Ricerca Territoriale.

Le quote versate dai proponenti concorrono a costituire un fondo *ad hoc* per il sostegno degli oneri del CE, dell'Ufficio di Segreteria scientifica, del Nucleo per la Ricerca Clinica e della Commissione per la Ricerca Territoriale. Il fondo potrà anche essere impiegato per finanziare iniziative di formazione/informazione sulla ricerca clinica destinate ad operatori sanitari e cittadini.

Tali quote comprendono:

- a. la quota minima consigliata per la valutazione della ricerca, pari a Euro 2.000 + IVA oppure la quota per la valutazione e l'emissione del parere unico pari a Euro 5.500 + IVA, da versare al momento dell'inoltro della domanda;



- b. la quota minima consigliata per il monitoraggio, pari a Euro 1.500 + IVA, da versare solamente in caso di approvazione della ricerca.

Tali quote verranno periodicamente adeguate.

Sono tenuti al versamento delle quote di istruttoria unicamente gli sponsor *for-profit*. Nel caso di CE provinciali, i contributi verranno versati all'Azienda ULSS o alla struttura di ricovero privata di appartenenza del ricercatore. Questa si impegna a corrispondere almeno il 60% della quota di cui alla lettera a. all'Azienda ULSS sede del CE, allo scopo di contribuire al finanziamento degli oneri per i componenti del CE e delle spese connesse all'attività dell'Ufficio di Segreteria scientifica.

2.2. Oneri finanziari e compensi della ricerca “for-profit”

Gli accordi economici dovranno essere regolati da un contratto di convenzione sottoscritto dal committente e dall'Azienda ULSS ovvero Azienda Ospedaliera ovvero IRCCS ovvero struttura di ricovero privata. All'atto della presentazione della domanda di autorizzazione alla conduzione di uno studio, il ricercatore deve inoltrare una proposta di convenzione economica che indichi l'importo presunto del compenso che dovrà far carico allo sponsor.

Spettano allo sponsor:

- a) la fornitura di tutti i farmaci/ dispositivi medici utilizzati nell'ambito della ricerca per tutta la durata dello studio, compresi i medicinali/dispositivi medici utilizzati nel gruppo di controllo;
- b) nel caso di uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica (usi compassionevoli /expanded access), di cui al D.M. 08.05.2003, la fornitura del farmaco oggetto dello studio fino alla valutazione dello stesso da parte della Commissione per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero della Regione Veneto (DGRV n. 4284 del 29.12.2004);
- c) il ritiro dei prodotti non utilizzati ed il relativo smaltimento a fine ricerca;
- d) tutte le spese di laboratorio e strumentali extraroutine o di altra natura connesse alla ricerca, che saranno individuate dalla Azienda ULSS o Azienda Ospedaliera o IRCCS o dalla struttura di ricovero privata e il cui costo andrà calcolato sulla base delle tariffe vigenti. Tali spese non potranno gravare in alcuna misura sul paziente, compreso l'eventuale ticket, nè sulle strutture sanitarie nè, comunque, sul SSN;



- e) le spese relative all'ideale copertura assicurativa dei ricercatori, dei pazienti / volontari sani che prendono parte allo studio.

L'intera somma versata dallo sponsor, esclusa la quota fissa per il monitoraggio e il rimborso degli esami e visite aggiuntivi, sarà suddivisa tenendo conto delle seguenti voci:

- 1) fondo per la ricerca no-profit (quota sensibile);
- 2) copertura delle spese generali dell'Azienda ULSS/Azienda Ospedaliera/IRCCS/struttura di ricovero privata, sostenute per il funzionamento legate all'organizzazione e produzione delle prestazioni;
- 3) quota per i Servizi di Diagnostica coinvolti per le indagini previste da ciascun protocollo di studio;
- 4) quota per il Servizio di Farmacia per la gestione dei campioni sperimentali;
- 5) quota per il Fondo dell'Unità Operativa coinvolta nella sperimentazione;
- 6) quota per il compenso del personale strutturato, solo se l'attività di ricerca viene svolta al di fuori dell'orario di servizio assistenziale e dopo aver definito i criteri di attribuzione di tale compenso.

Nel caso degli studi condotti nella medicina delle cure primarie, le quote di cui ai punti 5) e 6) sono destinate per intero ai singoli sperimentatori e comunque secondo le indicazioni previste dal DM 10/05/01.

2.3. Fondo economico per la ricerca indipendente

Secondo quanto previsto dal DM 17 dicembre 2004 i legali rappresentanti delle Aziende ULSS / Aziende Ospedaliere / IRCCS / strutture di ricovero private, istituiscono un fondo per le ricerche no-profit. Una quota sensibile del compenso per paziente destinato al/ai ricercatore/i nella ricerca for-profit viene trattenuta dalla Azienda ULSS/Azienda Ospedaliera/IRCCS/struttura di ricovero privata e va ad alimentare il fondo economico per la ricerca no-profit. Tale fondo può essere inoltre sostenuto da finanziamenti derivanti da contratti con industrie farmaceutiche o da donazioni.

2.4. Modalità di accesso al fondo per la ricerca no-profit.

I legali rappresentanti delle Aziende ULSS/Aziende Ospedaliere/IRCCS/ strutture di ricovero private sono tenuti a stabilire, in accordo con il CE, criteri condivisi per l'accesso al fondo no-profit



e per la sua gestione. I CE garantiscono che l'accesso al fondo avvenga per studi di rilevanza scientifica e finalizzata al miglioramento della pratica clinica.

3. Copertura assicurativa per gli studi no-profit

Premesso che le sperimentazioni cliniche dei medicinali con finalità di miglioramento della pratica clinica risultano parte integrante dell'assistenza sanitaria e vanno pertanto assimilate a tutti gli effetti ad attività assistenziali (DM 17/12/2004), ciascuna Azienda ULSS/Azienda Ospedaliera/IRCCS/struttura di ricovero privata provvede ad integrare le proprie polizze assicurative qualora non prevedano la copertura di eventuali danni cagionati ai soggetti partecipanti a studi *no-profit*, nonché la responsabilità civile dei ricercatori e del promotore di tali studi.

4. I Registri della ricerca clinica

4.1. L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali

Presso l'Agenzia Italiana per il Farmaco è istituito l'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali, che ha le seguenti funzioni:

- ✓ monitoraggio e analisi delle ricerche cliniche e redazione dei relativi *report* con i dati regionali;
- ✓ raccordo con la banca dati europea;
- ✓ supporto alle attività dei CE;
- ✓ redazione di report che descrivano in maniera quali-quantitativa lo stato della ricerca clinica farmacologica in Italia;



✓ realizzazione di eventi formativi per il personale coinvolto nella ricerca clinica dei medicinali.

L'Ufficio di Segreteria scientifica del CE ha il compito di inserire nella banca dati dell'Osservatorio i dati relativi ai pareri espressi dal CE sui protocolli di ricerca valutati.

4.2. Il Registro amministrativo regionale della ricerca no-profit.

Le Aziende ULSS/ Aziende Ospedaliere / IRCCS/ strutture di ricovero private, tramite il Nucleo per la Ricerca Clinica, trasmettono alla Regione Veneto le seguenti informazioni:

1. la deliberazione di costituzione del fondo per la ricerca no-profit secondo le linee guida della Regione;
2. copia della polizza assicurativa e del relativo rinnovo, comprendente le attività di ricerca;
3. *report* periodici delle spese sostenute in generale per tutti gli studi no-profit in corso suddivise nelle seguenti voci:
 - a. *spese*: farmaci con regolare AIC utilizzati nell'ambito di tale autorizzazione (farmaci usati per le indicazioni per le quali sono registrati); spese aggiuntive previste per la ricerca, suddivise in: farmaci sperimentali, esami diagnostici, visite, altri costi
 - b. *introiti*: attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da aziende farmaceutiche o da terzi

4.3. I registri delle ricerche/studi non farmacologici / studi osservazionali.

Per le tipologie di studi non compresi nell'Osservatorio dell'AIFA, la Regione Veneto, tramite il Centro di Riferimento Regionale del Farmaco, istituisce appositi registri informatizzati. Al Centro Regionale per la Medicina Convenzionata di Assistenza Primaria viene garantito l'accesso e la consultazione tramite *password* dedicata, limitatamente agli studi condotti a livello della medicina delle cure primarie.



5. Crediti formativi di Educazione Continua in Medicina (ECM)

La Regione Veneto provvede all'organizzazione di corsi di formazione generale destinati ai ricercatori indipendenti e all'attribuzione degli ECM ai protocolli relativi a studi indipendenti, secondo le disposizioni vigenti.



Normativa di riferimento.

1. Decreto ministeriale 27 aprile 1992 (e relativi allegati) - Supplemento ordinario n. 86 alla Gazzetta Ufficiale n. 139 del 15 giugno 1992: Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE;
2. Circolare n. 8 del 10 luglio 1997 - Gazzetta Ufficiale n. 168 del 21 luglio 1997: Ricerca clinica dei medicinali. Aggiornata dalla Circolare Ministeriale n. 15 del 5 ottobre 2000 "Aggiornamento della circolare ministeriale N. 8 del 10 luglio 1997 relativa alla ricerca clinica dei medicinali";
3. Decreto ministeriale 15 luglio 1997 - Supplemento ordinario n. 162 alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997: Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle ricerche cliniche dei medicinali;
4. Decreto ministeriale 18 marzo 1998 - Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998: Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici;
5. Decreto ministeriale 18 marzo 1998 - Gazzetta Ufficiale- n. 122 del 28 maggio 1998: Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle ricerche cliniche;
6. Decreto ministeriale 19 marzo 1998 - Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998: Riconoscimento della idoneità dei centri per la ricerca clinica dei medicinali;
7. Decreto ministeriale del 15 settembre 1998 - Gazzetta Ufficiale n.222 del 23 settembre 1998: Integrazione al decreto ministeriale 18 marzo 1998, recante «Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle ricerche cliniche»;
8. Decreto ministeriale del 7 ottobre 1998 - Gazzetta Ufficiale n. 274 del 23 novembre 1998: Integrazioni all'allegato al decreto 19 marzo 1998, recante: «Riconoscimento della idoneità dei centri per la ricerca clinica dei medicinali».



9. Circolare n. 6 dell'8 aprile 1999 - Gazzetta Ufficiale n. 90 del 19 aprile 1999: Chiarimenti sui decreti ministeriali 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998 pubblicati nella Gazzetta Ufficiale n. 123 del 28 maggio 1998;
10. Decreto ministeriale 13 maggio 1999 - Gazzetta Ufficiale n. 174 del 27 luglio 1999: Integrazioni al decreto ministeriale 18 marzo 1998 recante: «Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle ricerche cliniche» e al decreto ministeriale 19 marzo 1998 recante: «Riconoscimento della idoneità dei centri per la ricerca clinica dei medicinali»;
11. Decreto legislativo 26 maggio 2000 n. 187 – Gazzetta Ufficiale n. 157 del 7 luglio 2000, Suppl. Ord. N. 105/L: “Attuazione della direttiva 97/43/EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche”;
12. Decreto Ministeriale 10 maggio 2001 – Gazzetta Ufficiale n. 139 del 18 giugno 2001. “Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta”.
13. Deliberazione Giunta regionale del Veneto 1 febbraio 2002 n. 187. “Linee guida regionali applicative del decreto del ministro della salute 10 maggio 2001 in materia di sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta”;
14. Circolare Ministeriale del 2 settembre 2002 n. 6 – Gazzetta ufficiale n. 214 del 12 settembre 2002. “Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del DM 18 marzo 1998”;
15. Decreto Ministeriale 8 maggio 2003. “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”;
16. Documento programmatico sulla ricerca clinica dei medicinali: Guida alla adozione dei decreti attuativi - BIF 2004; 1: 6-8;
17. Decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211. “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”.



18. Decreto ministeriale 17 dicembre 2004 – Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2005. Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle a fini di miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell’assistenza sanitaria;
19. Deliberazione Giunta regionale del Veneto n. 4049 del 22 dicembre 2004: Interventi in materia di bioetica. Istituzionalizzazione del Comitato regionale per la Bioetica. Linee guida per la costituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici per la ricerca. Linee-guida per la costituzione ed il funzionamento dei Comitati etici per la pratica clinica;
20. Deliberazione Giunta regionale del Veneto 29 dicembre 2004 n. 4284: “Disposizioni in merito all’uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica nella Regione Veneto”;
21. Decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 “Attuazione della direttiva 90/385/CEE, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi”. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 305 del 20/12/1992;
22. Decreto legislativo 24 febbraio 1997, n.46 “Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici”. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, supplemento ordinario n. 54 del 6/3/1997;
23. ISO 14155-1:2003. Clinical investigation of medical devices for human subjects part 1: general requirements;
24. ISO 14155-2:2003. Clinical investigation of medical devices for human subjects part 2: clinical investigation plan;
25. D.M. 2 agosto 2005: Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 210 del 9.9.2005;

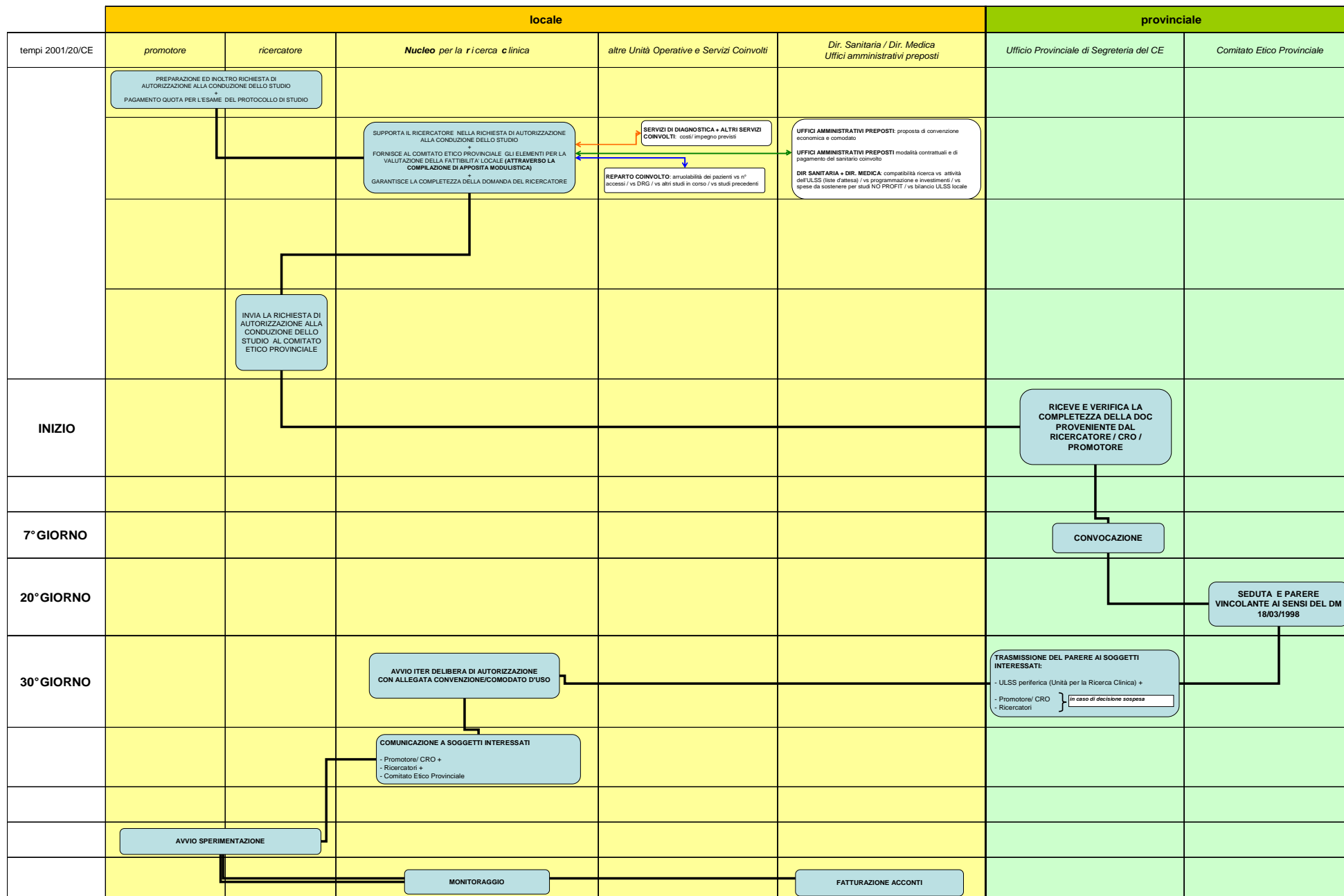


26. D.M. 12 maggio 2006: “Requisiti minimi per l’istituzione, l’organizzazione ed il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”.



PROCEDURE PER L'AUTORIZZAZIONE DI UNA RICERCA IN AMBITO OSPEDALIERO

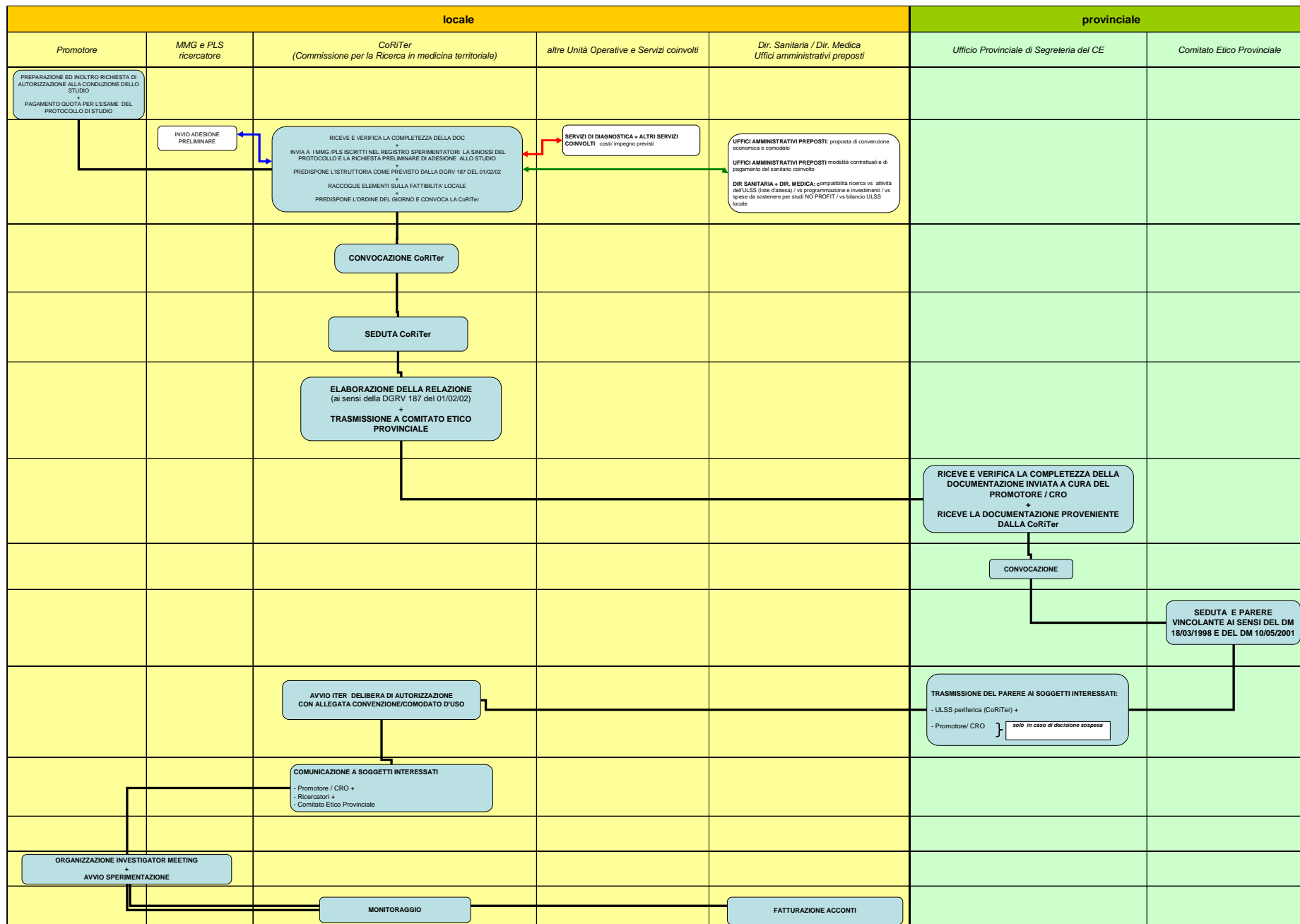
ALLEGATO A





PROCEDURE PER L'AUTORIZZAZIONE DI UNA RICERCA IN MEDICINA GENERALE AI SENSI DEL DM 10/05/2001 E DELLA DGRV 187 DELLO 01/02/2002

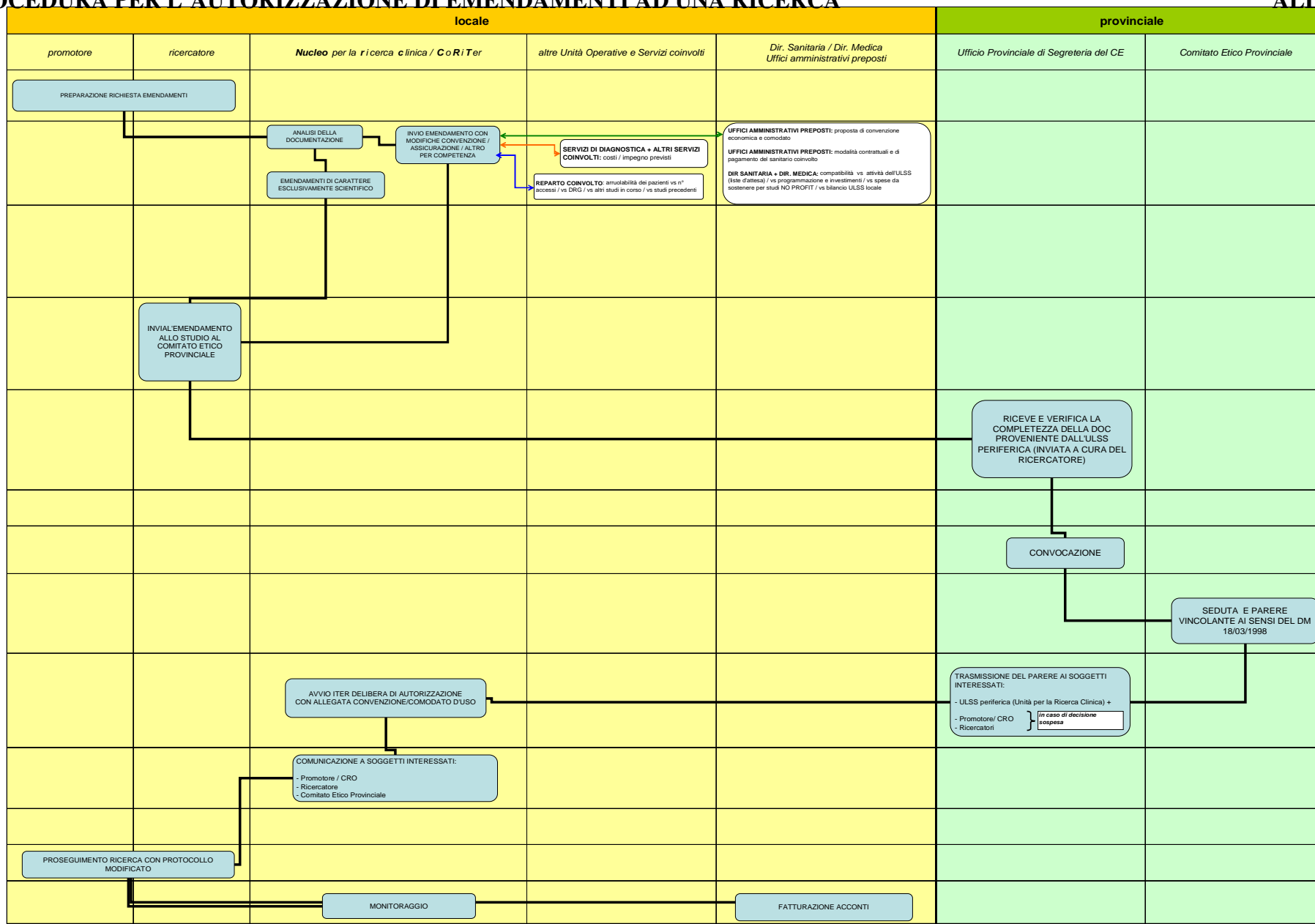
ALLEGATO B





PROCEDURA PER L'AUTORIZZAZIONE DI EMENDAMENTI AD UNA RICERCA

ALLEGATO C





DOCUMENTAZIONE RICHIESTA PER LA VALUTAZIONE DEL COMITATO ETICO

ALLEGATO **D**

ALLEGATO	RICERCHE				STUDI OSSERVAZIONALI/ EPIDEMIOLOGICI		USI COMPASSIO NEVOLI
	CON FARMACI FASI I-III	CON FARMACI FASE IV	PARERE UNICO	DISPOSITIVI MEDICI	Con coinvolgimento dei pazienti (B)	Senza coinvolgimento dei pazienti (A)	
1. Domanda di autorizzazione	X	X	X	X	X		
2. Riassunto in italiano dello studio	X	X	X	X ⁸	X	X ⁷	
3. Elenco centri partecipanti	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	
4. Protocollo di studio e relativi allegati	X	X	X	X	X		X
5. Rappresentazione schematica dello studio (Flow chart)	X	X	X	X	X		
6. Dossier per il ricercatore (Investigator's Brochure)	X	X	X	X			X
7. Scheda tecnica dispositivo medico	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X			
8. Scheda raccolta dati	X	X	X	X	X		X
9. Autorizzazione ministeriale all'immissione in commercio(AIC)		X					
10. Certificato marchio CE				X ⁴			
11. Notifica ricerca al Ministero della Salute				X ⁵			
12. Parere Unico del CE del centro coordinatore	X ¹	X ¹					
13. Modulo contenente le informazioni per il paziente	X	X	X	X	X		X
14. Modulo per il consenso informato	X	X	X	X	X		X
15. Modulo contenente le informazioni per il medico di famiglia	X	X	X	X	X		X
16. Dichiarazione dello sponsor relativa alla polizza assicurativa	X ²	X ²	X ²	X ²			
17. Ricevuta del versamento all'Azienda ULSS/Azienda Ospedaliera/IRCCS/struttura di ricovero privata quale copertura delle spese di istruttoria	Euro 2.000,00 + IVA ²	Euro 2.000,00 + IVA ²	Euro 5.500,00 + IVA ²	Euro 2.000,00 + IVA ²	Euro 2.000,00 + IVA ²		
18. Proposta di convenzione economica	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	
19. Preventivo di spesa e fondi di ricerca utilizzati	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	
20. Curriculum del ricercatore	X	X	X	X	X		



21. Dichiarazione che l'Azienda ULSS/Azienda Ospedaliera/IRCCS/struttura di ricovero privata è coordinatore dello studio			X				
22. Dichiarazione sulla diffusione dei risultati	X	X	X	X	X	X	
23. Dichiarazione assunzione responsabilità uso compassionevole							X
24. Dichiarazione sponsor gratuità farmaco dopo commercializzazione							X
25. Codice EudraCT e videata attestante l'inserimento dello studio nell'Osservatorio Nazionale sulla Ricerca Clinica del Ministero della Salute	X	X	X				
26. Modulo verifica della fattibilità locale	X	X	X	X	X		

¹ Solo multicentrici² Solo sponsorizzati³ Solo studi non sponsorizzati⁴ Se dispositivo medico in commercio⁵ In caso di assenza di marchio CE o nuova indicazione/ destinazione d'uso⁶ Solo se è previsto anche l'utilizzo di dispositivi medici⁷ Nel riassunto devono essere specificati: le descrizioni delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni e i dettagli relativi al responsabile della raccolta/elaborazione dati e alla sede in cui si svolgerà lo studio⁸ Utilizzare il modello previsto nel D.M. 2 agosto 2005



ESEMPI DI MODULISTICA VALUTAZIONE RICERCA/EMENDAMENTI

ALLEGATO E

1. Domanda di autorizzazione per sperimentazioni (a. farmaci; b. dispositivi medici);
2. Domanda di approvazione emendamento di sperimentazione precedentemente approvata dal C.E.;
3. Riassunto in italiano dello studio (a. studio sperimentale con farmaci; b. dispositivi medici; c. osservazionale);
4. Assunzione di responsabilità uso compassionevole;
5. Dichiarazione sponsor gratuit  farmaco dopo commercializzazione;
6. Modulo verifica della fattibilit  locale;
7. Bozza di convenzione economica per sperimentazione clinica;
8. Schema dei compensi (a. studio ospedaliero; b. studio territoriale);



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO __B__ Dgr n. 4430 del 28.12.2006 pag. 26/68

**DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE PER SPERIMENTAZIONI
CON FARMACI**

Data ___/___/_____

Al Legale Rappresentante

Il sottoscritto Prof./Dr. _____

Unità Operativa _____ Tel. _____ Fax. _____

CHIEDE l'autorizzazione alla Sperimentazione Clinica:

N. Protocollo: _____ Codice EudraCT: _____

Farmaco/prodotto in studio: _____ Principio attivo: _____

Emendamenti: _____

Titolo: _____

Informazioni sullo Sponsor:

Ditta _____ Responsabile per l'Azienda _____

Indirizzo: _____

Tel. _____ Fax. _____ E-mail: _____

Nominativo del referente per lo studio a cui indirizzare tutte le comunicazioni:

Ditta/CRO _____ Responsabile per l'Azienda _____

Indirizzo: _____

Tel. _____ Fax. _____ E-mail: _____



- **Dichiara** che:
- la Sperimentazione clinica in oggetto verrà condotta secondo il Protocollo allegato;
- tra lo/gli sperimentatore/i e lo sponsor intercorrono solo rapporti di tipo tecnico scientifico e pertanto non esistono conflitti d’interesse;
- rimane co-proprietario dei dati raccolti e che lo sponsor non ha posto il veto alla pubblicazione dei risultati, anche in caso di evidenze negative dei risultati dello studio;
- l’unità operativa presso cui si svolge la ricerca è adeguata, il personale coinvolto è competente, che e le attrezzature sono idonee;
- l’impegno orario dovuto agli obiettivi specifici della ricerca è prevedibile inore/paziente;
- la ricerca è compatibile con le esigenze del servizio e le attività di cura e di assistenza;
- esistono/non esistono oneri aggiuntivi da addebitare allo sponsor (sottolineare e in caso affermativo compilare il modulo allegato);
- gli operatori si impegnano a rispettare le linee guida di buona pratica clinica nella versione allegata al decreto 15/07/97;
- verrà inviata, appena disponibile, copia della relazione finale e/o della pubblicazione inerente;
- l’inclusione del paziente nello studio sarà registrata sulla cartella clinica o su altro documento ufficiale, unitamente alla documentazione del consenso informato;
- verrà conservata per almeno 15 anni, copia della documentazione trasmessa in originale dallo sponsor;
- la consegna e il deposito del farmaco o prodotto o placebo utilizzati per la ricerca verranno concordati con il responsabile del Servizio di Farmacia della struttura sanitaria;
- **Accetta** di condurre la Sperimentazione in conformità alle G.C.P. ed alla legislazione e ai Regolamenti vigenti;
- **Si impegna** al termine della Sperimentazione a fornire al Comitato Etico:
 - i risultati finali dello studio o in caso di studi di lunga durata un rapporto annuale;
 - un consuntivo dei pazienti studiati e degli esami e visite eseguiti ai fini amministrativi;
- **Si impegna** inoltre ad inviare al Comitato ogni successivo emendamento al protocollo e gli eventi avversi seri o inattesi, insorti nel corso dello studio, che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti o sul proseguimento dello studio;
- **Allega** alla presente domanda la seguente documentazione in duplice copia (ad eccezione del protocollo di studio):
 - Riassunto in italiano dello studio riportante le informazioni applicabili;
 - Protocollo di studio e relativi allegati (3 copie);
 - Codice Eudract e stampa della videata di inserimento della sperimentazione nell’Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche del Ministero della Salute;



- Elenco centri partecipanti;
 - Rappresentazione schematica dello studio (Flow-chart);
 - Dossier per lo Sperimentatore (Investigator's Brochure);
 - Scheda raccolta dati (CRF);
 - Autorizzazione Ministeriale o parere unico espresso dal Comitato Etico del Centro Coordinatore;
 - Modulo contenente le informazioni per il paziente;
 - Modulo utilizzato per il Consenso Informato;
 - Modulo contenente le informazioni per il medico di famiglia;
 - Dichiarazione dello sponsor relativa alla polizza assicurativa;
 - Ricevuta dell'avvenuto versamento di Euro x + IVA (x + IVA in caso di parere unico);
 - Schema riassuntivo dei compensi o preventivo di spesa con indicazione dei fondi di ricerca utilizzati;
 - Dichiarazione sulla diffusione dei risultati;
 - Curriculum dello Sperimentatore;
- il Responsabile Unità complessa _____ garantisce sotto la propria responsabilità la non pericolosità della ricerca per i pazienti trattati; la competenza e l'adeguatezza del personale; l'idoneità della struttura, dei locali e delle attrezzature disponibili.

Il Responsabile Unità complessa

Lo Sperimentatore richiedente

(firma)

(firma)

(nome in stampatello)

(nome in stampatello)

(data)

(data)



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO B Dgr n. 4430 del 28.12.2006 pag. 29/68

**DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE PER SPERIMENTAZIONI
CON DISPOSITIVI MEDICI**

Data ___/___/_____

Al Legale Rappresentante

Il sottoscritto Prof./Dr. _____

Unità Operativa di _____ Tel. _____ Fax. _____

CHIEDE l'autorizzazione alla Sperimentazione Clinica:

N. Protocollo: _____ Emendamenti: _____

Dispositivo medico in studio: _____

Titolo: _____

Informazioni sullo Sponsor:

Ditta _____ Responsabile per l'Azienda _____

Indirizzo: _____

Tel. _____ Fax. _____ E-mail: _____

Nominativo del referente per lo studio a cui indirizzare tutte le comunicazioni:

Ditta/CRO _____ Responsabile per l'Azienda _____

Indirizzo: _____

Tel. _____ Fax. _____ E-mail: _____



- **Dichiara** che:
 - la Sperimentazione clinica in oggetto verrà condotta secondo il Protocollo allegato;
 - tra lo/gli sperimentatore/i e lo sponsor intercorrono solo rapporti di tipo tecnico scientifico e pertanto non esistono conflitti d'interesse;
 - rimane co-proprietario dei dati raccolti e che lo sponsor non ha posto il veto alla pubblicazione dei risultati, anche in caso di evidenze negative dei risultati dello studio;
 - l'unità operativa presso cui si svolge la ricerca è adeguata, il personale coinvolto è competente, che e le attrezzature sono idonee;
 - l'impegno orario dovuto agli obiettivi specifici della ricerca è prevedibile inore/paziente;
 - la ricerca è compatibile con le esigenze del servizio e le attività di cura e di assistenza;
 - esistono/non esistono oneri aggiuntivi da addebitare allo sponsor (sottolineare e in caso affermativo compilare il modulo allegato);
 - gli operatori si impegnano a rispettare le linee guida di buona pratica clinica nella versione allegata al decreto 15/07/97;
 - verrà inviata, appena disponibile, copia della relazione finale e/o della pubblicazione inerente;
 - l'inclusione del paziente nello studio sarà registrata sulla cartella clinica o su altro documento ufficiale, unitamente alla documentazione del consenso informato;
 - verrà conservata per almeno 15 anni, copia della documentazione trasmessa in originale dallo sponsor;
- la consegna e il deposito del dispositivo medico utilizzato per la ricerca verranno concordati con il responsabile del Servizio di Farmacia della struttura sanitaria.
- **Accetta** di condurre la Sperimentazione in conformità alle G.C.P. ed alla legislazione e ai Regolamenti vigenti;
- **Si impegna** al termine della Sperimentazione a fornire al Comitato Etico:
 - i risultati finali dello studio o in caso di studi di lunga durata un rapporto annuale;
 - un consuntivo dei pazienti studiati e degli esami e visite eseguiti ai fini amministrativi.
- **Si impegna** inoltre ad inviare al Comitato ogni successivo emendamento al protocollo e gli eventi avversi seri o inattesi, insorti nel corso dello studio, che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti o sul proseguimento dello studio;
- **Allega** alla presente domanda la seguente documentazione in duplice copia (ad eccezione del protocollo di studio):
 - Riassunto in italiano dello studio riportante le informazioni applicabili
 - Protocollo di studio e relativi allegati (3 copie)
 - Elenco centri partecipanti
 - Rappresentazione schematica dello studio (Flow-chart)



- Dossier per lo Sperimentatore (Investigator's Brochure)
 - Scheda tecnica del dispositivo in esame
 - Dichiarazione attestante la presenza/assenza del marchio CE
 - Certificato del marchio CE (se applicabile)
 - Notifica della sperimentazione al Ministero della Salute
 - Scheda raccolta dati (CRF)
 - Modulo contenente le informazioni per il paziente
 - Modulo utilizzato per il Consenso Informato
 - Modulo contenente le informazioni per il medico di famiglia
 - Dichiarazione dello sponsor relativa alla polizza assicurativa
 - Ricevuta dell'avvenuto versamento di Euro x+IVA (x + IVA nel caso di parere unico)
 - Schema riassuntivo dei compensi o preventivo di spesa con indicazione dei fondi di ricerca utilizzati
 - Dichiarazione sulla diffusione dei risultati
 - Curriculum dello Sperimentatore
- il Responsabile Unità Complessa _____ garantisce sotto la propria responsabilità la non pericolosità della ricerca per i pazienti trattati; la competenza e l'adeguatezza del personale; l'idoneità della struttura, dei locali e delle attrezzature disponibili.

Il Responsabile Unità Complessa

Lo Sperimentatore richiedente

(firma)

(firma)

(nome in stampatello)

(nome in stampatello)

(data)

(data)



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO __B__ Dgr n. 4430 del 28.12.2006 pag. 32/68

**RICHIESTA DI APPROVAZIONE EMENDAMENTO DI SPERIMENTAZIONE
PRECEDENTEMENTE APPROVATA DAL C.E.**

Alla Segreteria Scientifica del Comitato Etico

Il sottoscritto Prof./Dr. _____

del Reparto _____ Tel. _____ Fax. _____

CHIEDE l'approvazione dell'Emendamento

formale

sostanziale

N. _____ data _____

alla Sperimentazione:

Titolo: _____

N. Protocollo: _____ Codice EudraCT: _____

Ditta _____ **Approvata il** _____

Documenti che dovranno essere allegati:

1. Testo originale dell'Emendamento;
2. Sintesi in italiano dell'Emendamento e delle relative motivazioni;
3. Valutazione dello Sperimentatore. Breve relazione redatta dallo Sperimentatore che evidenzia quanto a Suo giudizio l'Emendamento apporti modifiche sostanziali al piano di studio già approvato da Comitato Etico;
4. Parere espresso dal Comitato Etico del Centro Coordinatore;
5. Modulo contenente le informazioni per il paziente (se applicabile);
6. Modulo utilizzato per il Consenso Informato (se applicabile);
7. Modulo contenente le informazioni per il medico di Medicina generale/pediatra di libera scelta (se applicabile).

Data

Lo Sperimentatore

(timbro e firma)



RIASSUNTO IN ITALIANO DELLO STUDIO CON FARMACI

Sperimentatore Responsabile _____

Unità Complessa _____ *Responsabile* _____

Titolo dello Studio: _____

Codice EudraCT _____

Codice Protocollo _____ *Data:* _____

Eventuali Emendamenti successivi: _____ *Data:* _____

Patologia trattata _____ *Classificazione ICD9* _____

Fase della ricerca: I II III IV

Studio multicentrico SI NO

N. di centri italiani _____ (*Allegare elenco centri partecipanti*)

N. centri totali _____

Coordinatore della ricerca _____ Centro: _____

Numero pazienti: Totali: _____ in Italia _____ locali _____

Farmaco _____ Cat. ATC _____ Ditta _____

Altro (specificare) _____

In commercio per l'indicazione oggetto di studio: in Italia SI NO
all'estero SI NO

Se si, in quali paesi: _____

In commercio per altre indicazioni: in Italia SI NO
all'estero SI NO

Indicazioni registrate in Italia:



Sintesi delle premesse teoriche:

Sintesi della letteratura disponibile (max 5 referenze bibliografiche, allegare gli articoli originali):

Obiettivo dello studio:

Popolazione dello studio:

Volontari sani SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Pazienti SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Ricoverati SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Ambulatoriali SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Entrambi SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Neonati (<1aa) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Bambini (1-12aa) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Ragazzi (12-18aa) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Adulti (18-65aa) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Anziani (>65aa) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Uomini SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Donne SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Entrambi SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Regime di ricovero dei pazienti nel corso della Sperimentazione:

Ricovero ospedaliero Day hospital Ambulatoriale Altro _____

Sintesi dei criteri di inclusione:

Sintesi dei Criteri di esclusione:



Disegno dello studio:

controllato non controllato

vs **Placebo**

vs **altro Farmaco / altra combinazione di farmaci**

vs **diversa posologia / diverso schema terapeutico** dello stesso farmaco

vs **diversa preparazione** farmaceutica

vs **nessun trattamento**

vs **altro trattamento** non farmacologico

aperto

doppio cieco

singolo cieco

cross-over

parallelo

randomizzato

non randomizzato

Trattamenti:

GRUPPO SPERIMENTALE

FARMACO	DOSE/DIE	N. SOMMINISTRAZIONI	DURATA
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

GRUPPO DI CONTROLLO (1)

FARMACO	DOSE/DIE	N. SOMMINISTRAZIONI	DURATA
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

GRUPPO DI CONTROLLO (2)

FARMACO	DOSE/DIE	N. SOMMINISTRAZIONI	DURATA
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____



Eventuali trattamenti concomitanti:

Visite ed esami previsti dallo Studio (allegare Flow-chart):

Sintesi dei parametri di valutazione dell'efficacia primari e secondari:

Sintesi dei parametri di valutazione della tollerabilità:

Aspetti farmacoeconomici (qualora sia possibile esplicitare gli elementi di utilità economica derivanti dalla Sperimentazione):

Durata dello Studio (comprensiva di tutte le fasi: reclutamento, trattamento, follow-up) per paziente e in totale:



Statistica

a) esplicitare come è stata calcolata la dimensione del campione:

b) sintetizzare il piano di analisi dei dati:

Altre informazioni:

Pianificazione dello studio:

data prevista inizio _____

data prevista termine _____

Il Compilatore

(firma)

(nome in stampatello)

(data)

Qualifica:

- Sperimentatore
- Sponsor
- CRO



RIASSUNTO IN ITALIANO DELLO STUDIO CON DISPOSITIVO MEDICO

Sperimentatore Responsabile _____

Unità Complessa _____ *Responsabile* _____

Titolo dello Studio: _____

Codice Protocollo _____ *Data:* _____

Eventuali Emendamenti successivi: _____ *Data:* _____

Patologia trattata _____ *Classificazione ICD9* _____

Studio multicentrico SI NO

N. di centri italiani _____

N. centri totali _____

Coordinatore della ricerca _____ Centro: _____

Numero pazienti: Totali: _____ in Italia _____ locali _____

Fase dello studio Studio pilota (per verificare il funzionamento del DM)
 Confronto con lo standard terapeutico
 Studio post-marketing

Nome del Dispositivo Medico _____

Ditta _____

Classe di rischio del DM I IIa IIb III

Marchio CE Si NO

Se in commercio in Europa, specificare per quale indicazione viene correntemente utilizzato:

Se in commercio negli USA per la medesima o altre indicazioni, specificare:



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO __B__ Dgr n. 4430 del 28.12.2006 pag. 39/68

Descrizione delle caratteristiche, struttura e funzionamento del Dispositivo:

Studi pre-clinici ed eventuali studi clinici: sintesi della documentazione disponibile. Allegare i risultati e gli articoli originali (se pubblicati):

Razionale dello studio e vantaggi ipotizzati con l'utilizzo del nuovo sistema:

Obiettivo dello studio:

Descrizione della procedura:

Analisi dei rischi associati al Dispositivo e/o alle procedure rispetto ai trattamenti già in uso :



Popolazione dello studio:

Volontari sani SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Pazienti SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Ricoverati SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Ambulatoriali SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Entrambi SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Neonati (<1aa) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Bambini (1-12aa) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Ragazzi (12-18aa) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Adulti (18-65aa) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Anziani (>65aa) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Uomini SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Donne SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Entrambi SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Regime di ricovero dei pazienti nel corso della Sperimentazione:

Ricovero ospedaliero Day hospital Ambulatoriale Altro _____

Sintesi dei criteri di inclusione:

Sintesi dei Criteri di esclusione:

Disegno dello studio:

controllato non controllato

- vs **nessun trattamento**
- vs **modello precedente dello stesso DM**
- vs **diversa modalità di funzionamento dello stesso DM**
- vs **altro Dispositivo**

Breve descrizione del Dispositivo utilizzato come confronto:

- vs **terapia farmacologica**
- vs **altro intervento**

Breve descrizione dell'intervento di confronto:



- aperto doppio cieco singolo cieco
- cross-over parallelo
- randomizzato non randomizzato

Eventuali trattamenti concomitanti:

Visite ed esami previsti dallo Studio (allegare una sintetica Flow-chart):

Sintesi dei parametri di valutazione dell'efficacia primari e secondari:

Sintesi dei parametri di valutazione della tollerabilità:

Durata dello Studio (comprensiva di tutte le fasi: reclutamento, trattamento, follow-up) per paziente e in totale:



Statistica

a) *esplicitare come è stata calcolata la dimensione del campione:*

b) *sintetizzare il piano di analisi dei dati:*

Altre informazioni:

Pianificazione dello studio:

data prevista inizio _____

data prevista termine _____

Il Compilatore

(firma)

(nome in stampatello)

(data)

Qualifica:

- Sperimentatore
- Sponsor
- CRO



RIASSUNTO IN ITALIANO DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE

Responsabile della Sperimentazione _____

Unità Complessa _____ **Responsabile** _____

Titolo dello Studio: _____

Numero Protocollo _____ **Data:** _____

Eventuali Emendamenti successivi: _____ **Data:** _____

Studio multicentrico SI NO

N. di centri italiani _____ (Allegare elenco centri partecipanti)

N. centri totali _____

Numero pazienti: Totali: _____ in Italia _____ locali _____

Tipologia dello studio

- Studio epidemiologico (valutazione della distribuzione nella popolazione di patologie, di fattori di rischio e del loro eventuale rapporto);
- Studio farmacoepidemiologico (descrizione dell'andamento dell'esposizione di popolazioni alle prescrizioni farmacologiche);
- Studio di farmacovigilanza (valutazione del profilo di sicurezza/accettabilità del farmaco nelle normali condizioni di utilizzo);
- Studio di valutazione della qualità della cura e di descrizione dei profili assistenziali;
- Studio di outcome (valutazione con "misure di esito" del profilo di efficacia/sicurezza di farmaci prescritti conformemente alle indicazioni registrate ed utilizzati nelle condizioni di normale pratica clinica);
- Studio farmacoeconomico: "Cost of Illness";
- Studio farmacoeconomico costo/efficacia;
- Studio farmacoeconomico costo/utilità;
- Studio farmacoeconomico costo/beneficio;



Disegno dello studio

- Trasversale Longitudinale
Coorte Caso-controllo
Prospettico Retrospektivo

Sintesi delle premesse teoriche:

Sintesi della letteratura disponibile (max 5 referenze bibliografiche, allegare gli articoli originali):

Obiettivo dello studio:

- Popolazione dello studio:*** Volontari sani SI NO Pazienti SI NO
Ricoverati SI NO Ambulatoriali SI NO Entrambi SI NO
Neonati (<1aa) SI NO Bambini (1-12aa) SI NO Ragazzi (12-18aa) SI NO
Adulti (18-65aa) SI NO Anziani (>65aa) SI NO
Uomini SI NO Donne SI NO Entrambi SI NO

Regime di ricovero dei pazienti nel corso della Sperimentazione:

- ricovero ospedaliero Day hospital ambulatoriale altro _____



Sintesi dei criteri di inclusione:

Sintesi dei Criteri di esclusione:

Visite ed esami previsti dallo Studio (allegare Flow-chart):

Sintesi dei parametri descrittivi/ di esito (se applicabile):

Sintesi dei parametri di valutazione della tollerabilità (se applicabile):

Aspetti farmacoeconomici (qualora sia possibile esplicitare gli elementi di utilità economica derivanti dalla Sperimentazione):



Durata dello Studio (comprensiva di tutte le fasi: reclutamento, trattamento, follow-up) per paziente e in totale:

Statistica

a) esplicitare come è stata calcolata la dimensione del campione (se applicabile):

b) sintetizzare il piano di analisi dei dati:

Altre informazioni:

Pianificazione dello studio:

data prevista inizio _____

data prevista termine _____

Il Compilatore

(firma)

(nome in stampatello)

(data)

Qualifica:

- Sperimentatore
- Sponsor
- CRO



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8^a legislatura

ALLEGATO __B__ Dgr n. 4430 del 28.12.2006 pag. 47/68

**USO TERAPEUTICO DI MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE
CLINICA**
(Decreto 8 maggio 2003)

FARMACO _____

PROTOCOLLO _____

DITTA _____

Il Sottoscritto Dr. _____

dichiara:

- 1) che il medicinale viene utilizzato in una situazione clinica (patologia grave, malattia rara o condizione di malattia che ponga il paziente in pericolo di vita) per la quale non esiste valida alternativa terapeutica;
- 2) che per il medicinale esistono studi clinici sperimentali conclusi o in corso di fase III, o studi conclusi di fase II solo nel caso si tratti di malattia che ponga il paziente in pericolo di vita;
- 3) che i dati disponibili di cui al punto 2) sono sufficienti per formulare un giudizio favorevole sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale;
- 4) che al suo impiego parteciperanno esclusivamente pazienti comparabili a quelli arruolati negli studi clinici di cui al punto 2), comprese l'indicazione terapeutica e lo stadio di malattia;
- 5) che si assume la responsabilità del trattamento secondo il protocollo;
- 6) che ha notificato/notificherà l'utilizzo all'Ufficio Sperimentazioni Cliniche dell'Agenzia Italiana del Farmaco – via Sierra Nevada 60 – 00144 Roma;
- 7) che l'utilizzo è già previsto per un numero di pazienti di cui si allega lista;
- 8) che si impegna a comunicare tempestivamente il nominativo di successivi pazienti che riceveranno il farmaco nell'ambito dello stesso protocollo;
- 9) che i pazienti verranno adeguatamente informati su potenziali benefici e rischi del trattamento;
- 10) che il farmaco verrà fornito gratuitamente dalla ditta produttrice.

Data

Firma

Nome in stampatello



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 8[^] legislatura

ALLEGATO __B__ Dgr n. 4430 del 28.12.2006 pag. 48/68

**DICHIARAZIONE DA COMPILARE A CURA DELLA DITTA PRODUTTRICE
SU CARTA INTESTATA**

FARMACO _____

PROTOCOLLO _____

DITTA _____

Io sottoscritto _____ legale rappresentante della ditta _____ dichiaro che _____ (*nome della ditta*), al termine del presente protocollo, si impegna a garantire l'intero ciclo di terapia nel caso di patologie acute ovvero, nel caso di patologie croniche, la fornitura del farmaco fino alla valutazione dello stesso da parte della Commissione per il PTORV" (Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regione Veneto), ai sensi della deliberazione n. 4284 del 29/12/04 della Regione Veneto, per tutti i pazienti che hanno iniziato la terapia nell'ambito del protocollo stesso.

Data

Firma

Nome in stampatello



Informazioni sui servizi coinvolti

SERVIZIO	N. SPERIMENTAZIONI IN CORSO	TEMPO D'ATTESA MEDIO (LISTA DI ATTESA)
Laboratorio Analisi		
Radiologia		
XXX		

FIRMA DEI RESPONSABILI DELLE UU.OO. PRESSO LE QUALI VENGONO ESEGUITE LE DIVERSE INDAGINI:

RADIOLOGIA _____

LABORATORIO _____

..... _____

..... _____



CONVENZIONE ECONOMICA PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

tra

L’Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata, Codice Fiscale e Partita IVA....., con sede in, via....., nella persona del legale rappresentante pro tempore, domiciliato per la carica presso la sede

e

la Società/Ditta (qui di seguito per brevità “Società”), Codice Fiscale, Partita IVA con sede in, vianella persona

premesse

- che la Società intende effettuare la sperimentazione denominata “..... protocollo n.”
- che la Società ha chiesto all’Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata la pertinente autorizzazione a svolgere la sopra descritta sperimentazione clinico-farmacologica sul preparato.....presso l’U.O.
- che la richiesta risulta corredata di tutta la documentazione necessaria ad ottenere detta autorizzazione e prevista dal regolamento adottato dall’ all’Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata;
- che il/la dott....., responsabile dello studio ha controfirmato la domanda per autorizzazione alla conduzione di sperimentazione clinica per accettazione delle condizioni qui richiamate;
- che il/la dott., responsabile della Struttura complessa sede in cui è eseguito lo studio clinico sperimentale ha controfirmato la domanda per autorizzazione alla conduzione di sperimentazione clinica per accettazione delle condizioni qui richiamate;



- che il Comitato Etico, nella seduta del, esaminata la documentazione prodotta, ha espresso il proprio parere favorevole all'esecuzione della sperimentazione in oggetto;
- che la sperimentazione potrà aver luogo solo dopo autorizzazione con delibera del Legale rappresentante dell'Azienda ULSS n..... / Azienda Ospedaliera / IRCCS / struttura di ricovero privata;
- che la presente convenzione costituisce parte integrante di detta delibera del Legale rappresentante dell'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / struttura di ricovero privata;
- che le premesse e il protocollo della sperimentazione formano parte integrante della presente convenzione;

tutto ciò premesso, si conviene e stipula quanto segue

art. 1
Normativa

La sperimentazione clinica sarà eseguita secondo i principi etici fissati dalla dichiarazione di Helsinki e successive modifiche e, in adeguamento alla Direttiva 91/505/CEE, dovranno essere predisposti ed attuati tutti i principi della Buona Pratica Clinica, dei D.M. 15.07.97-18.03.98, della circolare ministeriale n°15 del 5 Ottobre 2000, e di ogni altra normativa, inerente l'argomento, non specificatamente richiamata.

art. 2
Oggetto del contratto

La Società affida all'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / struttura di ricovero privata l'esecuzione della sperimentazione, per la quale si impegna:

- a fornire gratuitamente le schede raccolta dati ed ogni altra documentazione e materiale utile alla corretta esecuzione dello studio sperimentale; nonché, tramite i Servizi di Farmacia dell'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / struttura di ricovero privata, i farmaci da utilizzare, adeguati alla numerosità della casistica trattata, (farmaco sperimentale e placebo/farmaco di confronto) preparati ed etichettati secondo il protocollo e le norme che regolamentano la materia;
- a coprire tutte le spese per esami di laboratorio e/o strumentali previsti dal protocollo anche se correlati alla normale gestione del paziente (somma delle singole voci riportate nel riquadro A della presente convenzione);



- a fornire gratuitamente idonea garanzia al fine di assicurare l'indennizzo e/o i costi sostenuti dall'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / struttura di ricovero privata per corrispondere il migliore trattamento disponibile per il soggetto sottoposti a sperimentazione nell'eventualità di un danno correlato allo studio, il tutto per un periodo che si estende ai dieci anni successivi al termine della sperimentazione.

L'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / struttura di ricovero privata si impegna a:

- restituire alla Società tramite i Servizi di Farmacia le eventuali rimanenze di farmaci e dei prodotti farmaceutici utilizzati nella sperimentazione;
- disporre di strutture idonee ad effettuare la sperimentazione clinica oggetto del presente accordo e si impegna a non avvalersi, per tale incarico, di altre strutture pubbliche o private, ad essa esterne. Pertanto, il costo convenuto per la sperimentazione clinica si intende finale ed onnicomprensivo per la Società.

art. 3

Responsabili della sperimentazione

Il responsabile della sperimentazione è il/la dott.....,

il/la quale, tra l'altro, ha dichiarato che non esistono conflitti d'interesse con la Società ed è stato/a autorizzato/a ad eseguire lo studio dal responsabile della struttura complessa Dr....., che sottoscrive il presente atto a titolo di presa visione ed accettazione delle condizioni riportate.

Detto/a responsabile, se necessario, provvederà ad affiancare lo sperimentatore, nell'esecuzione dello studio clinico, con personale medico strutturato o non strutturato (d'ora in avanti denominati sperimentatori) che al riguardo abbiano dato la propria disponibilità, garantendo altresì l'osservanza del presente contratto e del relativo protocollo di ricerca.

Qualora per esigenze di verifica o di messa a punto della sperimentazione, la Società dovesse far partecipare il personale che effettua la sperimentazione e/o consulenti, ricercatori, borsisti impegnati nello studio, ad incontri organizzati in luoghi diversi dalla sede dell'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata, la Società provvederà direttamente alle spese di viaggio, soggiorno ed assicurazione del predetto personale in misura equa e commisurata alla effettiva durata degli incontri stessi, previa autorizzazione del responsabile della unità operativa.

Il Responsabile della sperimentazione terrà informata la Società e il Comitato Etico competente, sull'andamento della ricerca e provvederà a comunicare all'Ufficio di Segreteria Scientifica del Comitato Etico l'eventuale verificarsi, nel corso della sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi



direttamente od indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco ai pazienti osservati e/o allo svolgimento della sperimentazione.

La Società nomina il dott. quale responsabile scientifico della ricerca e referente medico, domiciliato per la carica presso la Direzione Medica della Società.

art. 4 **Pazienti**

E' previsto un arruolamento per l'attività oggetto della presente convenzione, un numero minimo di pazienti.

art.5 **Corrispettivo**

La Società si impegna a riconoscere all'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata:

1. l'importo di Euro (.....) + IVA;
2. il compenso per singolo paziente verrà corrisposto per ciascun caso trattato e correttamente valutabile. Per quei pazienti che non abbiano completato l'intero ciclo di visite previsto dal protocollo, il compenso sarà determinato in base ad una quota proporzionale alla effettiva durata del trattamento ricevuto da ciascuno;
3. l'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del protocollo;
4. gli importi di cui al precedente punto 1 verranno corrisposti all'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata nel seguente modo:
 - 1/3 della cifra complessiva preventivata all'avvio della sperimentazione
 - 1/3 al raggiungimento del 50% dei casi arruolati
 - 1/3 entro 30 giorni dal termine della sperimentazione e dopo la relazione finale approvata dal Comitato Etico competente;
5. il compenso verrà corrisposto dalla Società tramite Bonifico Bancario, dietro presentazione di regolare fattura da parte dell'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata.



art. 6

Spese non previste

Qualora si verificasse la necessità, constatata congiuntamente e per iscritto dalla Società e dall'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata, di espletare esami di laboratorio e/o ulteriori indagini non previsti dal protocollo, le spese relative saranno sostenute dalla Società, sulla base di un'analisi preventiva dei costi approvata dalla stessa per iscritto.

art. 7

Decorrenza e durata

La ricerca clinica in oggetto avrà una durata presumibile di circa mesi dall'inizio della sperimentazione stessa previsto per il mese di; qualora la sperimentazione non venisse conclusa entro tale data, la Società avrà facoltà di prorogare, per giusta causa, il contratto per altri mesi dandone comunicazione scritta a mezzo lettera raccomandata AR da inviarsi all'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata e al Comitato Etico, almeno 3 mesi prima della scadenza.

art. 8

Risoluzione

Il presente atto avrà validità dal giorno della sua sottoscrizione e terminerà al momento della conclusione del programma di ricerca prevista per il, salvo proroga o anticipato scioglimento per mutuo consenso o fino al momento del recesso. La Società avrà diritto di ricevere, come proprietaria a titolo originario, tutti i risultati, anche parziali, raggiunti.

Dal presente atto ciascuna parte potrà tuttavia recedere prima della scadenza mediante raccomandata con avviso di ricevimento almeno tre mesi prima della scadenza. In caso di recesso anticipato, la Società corrisponderà all'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata le spese non revocabili che questa documenti di aver già sostenuto per l'utile esecuzione della sperimentazione ed i compensi maturati, entro 30 giorni dallo scioglimento del rapporto. La documentazione inerente la sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata, dovrà essere conservata per un periodo di almeno dieci anni dal termine della sperimentazione. Nessun'altra pretesa potrà essere avanzata dalle parti in conseguenza dell'anticipata cessazione dell'atto.



art. 9

Relazione finale e utilizzazione dei risultati

I risultati della sperimentazione appartengono alla Società per ciò che riguarda eventuali diritti brevettabili. L'Azienda ULSS n..... / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata si impegna a mantenere riservate tutte le informazioni, ricevute dalla Società o comunque acquisite nel corso della sperimentazione, sul prodotto o sui risultati della sperimentazione stessa, fatti salvi gli obblighi relativi alla farmacovigilanza. I risultati dello studio dovranno essere sempre discussi dal medico responsabile della sperimentazione (e/o Gruppo di ricerca) insieme al rappresentante della Società prima della pubblicazione e, in ogni caso nessuna pubblicazione verrà presa in considerazione fino a quando tutti i pazienti in tutti i centri avranno completato il trial e i dati saranno stati elaborati.

L'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata e la Società si impegnano inoltre a trattare i dati personali, di cui vengono per qualsiasi motivo a conoscenza durante la sperimentazione, in conformità a quanto disposto dalla L. 675/96 e successive modificazioni e integrazioni. A tal fine si precisa che la Società, nella veste di "sponsor", svolgerà unicamente il ruolo di "collaboratore esterno" di un trattamento di dati personali le cui scelte di fondo e le responsabilità competono all'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata.

art. 10

Trasparenza dei dati e loro pubblicazione

La Società si impegna a rendere pubblici e in maniera tempestiva i dati relativi alla sperimentazione utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche, presente presso la Direzione Generale Valutazione Medicinali e Framacovigilanza (<http://oss-sper-clin.sanita.it>).

E' inoltre garantito il diritto degli sperimentatori a poter utilizzare i dati per eventuali pubblicazioni e di esserne riconosciuti autori, senza alcun veto da parte della Società.

L'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata potrà servirsi, di tali risultati esclusivamente per scopi di ricerca e scientifici all'interno della struttura stessa.

Infine la Società si impegna a non interrompere la sperimentazione se non sulla base di una procedura predefinita di valutazione, esplicitamente concordata, e debitamente documentabile, con il Coordinatore Scientifico e/o il Coordinatore Clinico dello studio.



art. 11

Cessione del contratto

Il presente contratto e gli obblighi da esso derivanti non potranno essere ceduti a terzi dall'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata, senza il preventivo consenso scritto della Società; qualsiasi cessione in assenza di tale consenso sarà considerata nulla e mai avvenuta;

art. 12

Copertura assicurativa

La Società garantisce di aver stipulato, in conformità della normativa vigente nonché a quanto, eventualmente, espresso dal Comitato Etico, idonee polizze assicurative contro i danni a persone o cose cagionati dalla sperimentazione ai soggetti sottoposti a sperimentazione; la copertura assicurativa comprenderà anche i costi per il trattamento medico, anche successivo alla partecipazione allo studio, necessari alla cura di eventuali lesioni causate dalla sperimentazione. La copertura dovrà comprendere la responsabilità civile degli sperimentatori e dell'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera / IRCCS / Struttura di ricovero privata e del suo personale, derivante da comportamenti connessi con la sperimentazione.

L'idoneità delle polizze, sia con riferimento ai massimali che alle altre condizioni contrattuali, stipulate dalla Società deve essere valutata di volta in volta dal Comitato Etico sulla base delle specificità di ciascuna sperimentazione e del relativo rischio. La copertura dovrà essere estesa ai sinistri che si verificheranno entro dieci anni dal termine della sperimentazione.

art. 13

Modifiche

Ogni modifica della presente convenzione dovrà essere formalizzata per iscritto. Il presente atto viene firmato dalle parti contraenti.

art. 14

Oneri fiscali

Il presente contratto sarà assoggettato a registrazione soltanto in caso d'uso ai sensi del secondo comma dell'art.5 del T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro approvato con D.P.R. 26.4.1986 n.131.

Le spese di bollo e di registrazione, in caso d'uso, sono a carico della Società.



art. 15
Foro competente

Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione ed esecuzione del presente contratto è competente il foro di.....

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 1341 del Codice Civile, le parti dichiarano espressamente di approvare specificatamente le clausole di cui agli articoli 3, 5, 6, 7, 9, 10,11 ,12 e 14.

Data _____

Per l'Azienda ULSS n. / Azienda Ospedaliera /
IRCCS / Struttura di ricovero privata

Per la Società

Legale Rappresentante

Amministratore Delegato



CONTINUA RIQUADRO A

<i>MATERIALE SANITARIO</i>			<i>COSTO X PAZIENTE</i>	<i>N. PAZIENTI</i>	<i>COSTO COMPLESSIVO</i>
<i>Tipo</i>	<i>Costo Unitario</i>	<i>N.</i>			
<i>KIT</i>			<i>COSTO X PAZIENTE</i>	<i>N. PAZIENTI</i>	<i>COSTO COMPLESSIVO</i>
<i>Tipo</i>	<i>Costo Unitario</i>	<i>N.</i>			
<i>VARIE</i>			<i>COSTO X PAZIENTE</i>	<i>N. PAZIENTI</i>	<i>COSTO COMPLESSIVO</i>
<i>Tipo</i>	<i>Costo Unitario</i>	<i>N.</i>			

**Schema dei compensi (STUDI IN OSPEDALE)**

1. Quota di monitoraggio	€ x
2. Quota per rimborso	
• spese esami laboratorio e/o strumentali	€ _____
• materiale sanitario/kit diagnostici (quando non forniti dalla Ditta)	€ _____
• varie	
_____	€ _____
_____	€ _____
TOTALE QUOTA RIMBORSO	€ _____
3. Quota compenso per ogni paziente	€ _____
3.1. Quota per la sperimentazione <i>no-profit</i> (x %)	€ _____
3.2. Quota per i servizi di diagnostica (x %)	€ _____
Indicare i servizi: _____	
3.3. Quota per il Servizio di Farmacia (x %)	€ _____
3.4. Quota per spese generali Azienda ULSS/Azienda Ospedaliera/ IRCCS / Struttura di ricovero privata (x %)	€ _____
3.5. Quota per Fondo di reparto (x %)	€ _____
3.6. Quota per personale strutturato (x %)	€ _____
Indicare i nominativi: _____	
TOTALE QUOTA COMPENSO	€ _____
Somma totale corrisposto per paziente (2 + 3)	€ _____



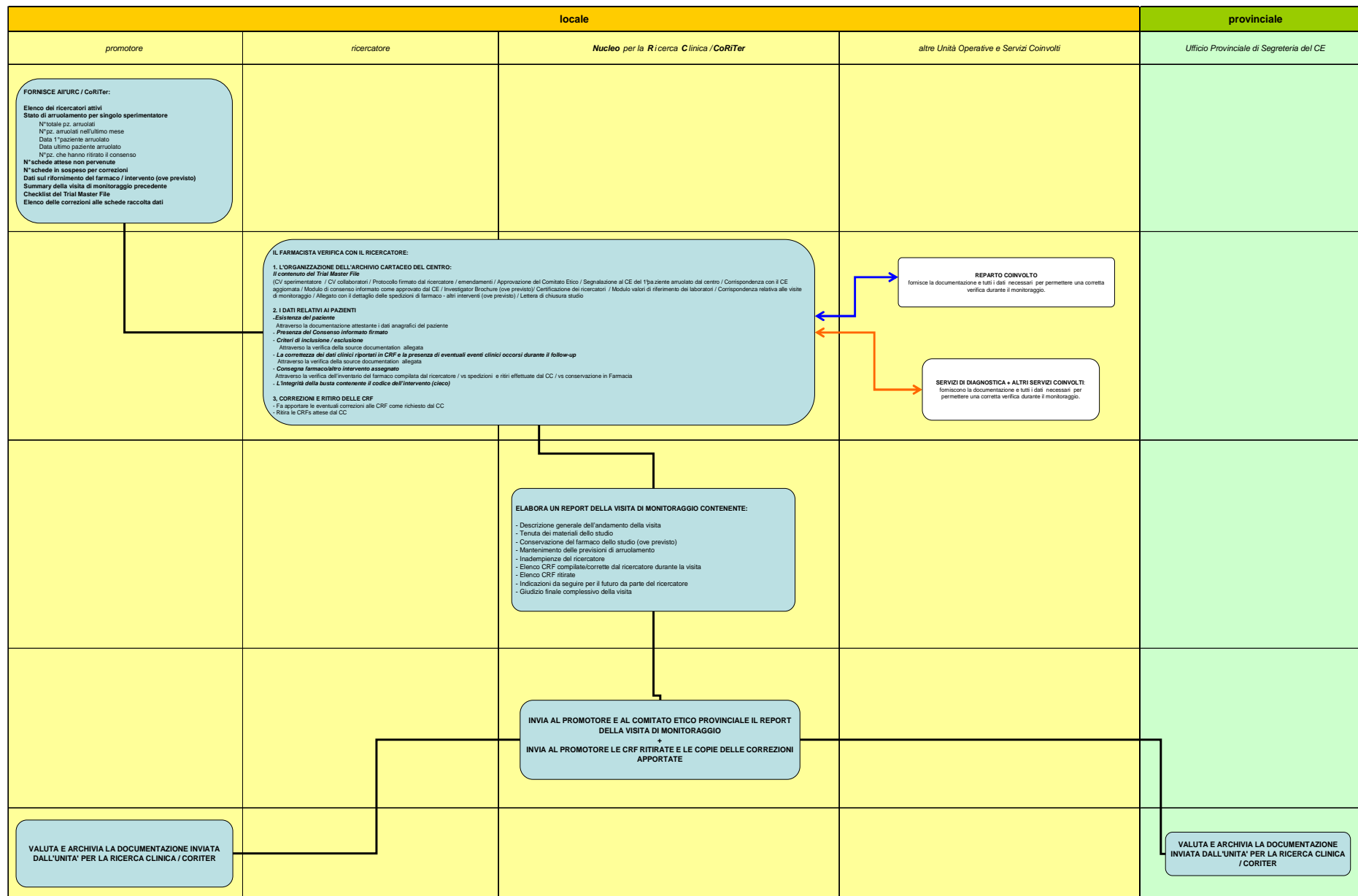
Schema dei compensi (STUDI NELLA MEDICINA DELLE CURE PRIMARIE)

1. Quota di monitoraggio	€ x
2. Quota per rimborso	
• spese esami laboratorio e/o strumentali	€ _____
• materiale sanitario/kit diagnostici (quando non forniti dalla Ditta)	€ _____
• varie	
_____	€ _____
_____	€ _____
TOTALE QUOTA RIMBORSO	€ _____
3. Quota compenso per ogni paziente	€ _____
3.1 Quota per la sperimentazione <i>no-profit</i> (x%)	€ _____
3.2 Quota per i servizi di diagnostica (x%)	€ _____
Indicare i servizi: _____	
3.3 Quota per il Servizio di Farmacia (x%)	€ _____
3.4 Quota per spese generali Azienda ULSS (x%)	€ _____
3.5 Quota per MMG/PLS (x %)	€ _____
Indicare i nominativi: _____	
TOTALE QUOTA COMPENSO	€ _____
Somma totale corrisposto per paziente (2 + 3)	€ _____



MONITORAGGIO DELLE RICERCHE DA PARTE DELL'UNITA' PER LA RICERCA CLINICA/CORITER

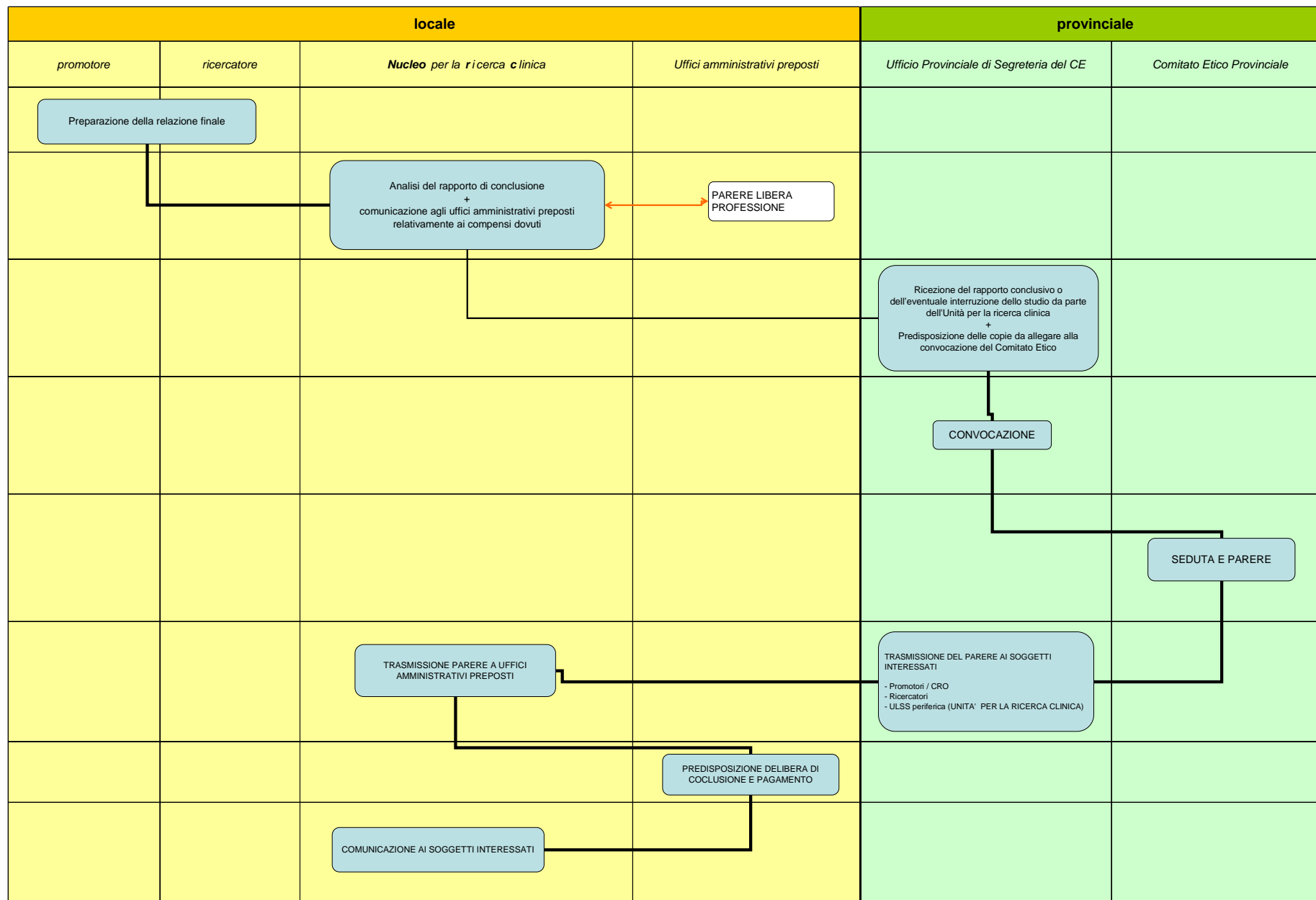
ALLEGATO F





PROCEDURA PER LA CONCLUSIONE DI UNA RICERCA

ALLEGATO G



**DOCUMENTAZIONE RICHIESTA PER
IL MONITORAGGIO DELLA RICERCA CLINICA****ALLEGATO H****1. Inizio studio**

Il ricercatore è tenuto a notificare al Comitato Etico la data di arruolamento del primo paziente.

2. Reazioni avverse

Il ricercatore deve comunicare ogni evento o reazione avversa grave in modo immediato al promotore dello studio clinico. Il promotore deve inoltrare le reazioni avverse gravi ed inattese (SUSAR) alla rete europea di Farmacovigilanza (EudraVigilance), all'autorità competente italiana (AIFA), e ai Comitati Etici interessati. In particolare: le SUSAR che abbiano avuto esito letale o abbiano messo il paziente in pericolo di vita vanno segnalate entro sette giorni di calendario dal giorno in cui il promotore ne è venuto a conoscenza per la prima volta; per le altre SUSAR, entro 15 giorni.

Il promotore è tenuto a segnalare al Comitato gli eventi seri ed inattesi verificatisi con il prodotto in ricerca verificatisi **in altri centri**.

Nella comunicazione al Comitato Etico lo sponsor è tenuto ad utilizzare il modulo per gli eventi avversi come da allegato.

3. Emendamenti

Il ricercatore non deve attuare alcuna deviazione o modifica del protocollo senza che il Comitato abbia espresso per iscritto il parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti coinvolti.

Nella comunicazione al comitato etico il ricercatore deve utilizzare il modulo per gli emendamenti come da allegato.

4. Rapporti sullo stato di avanzamento

Per ricerche di lunga durata il Comitato Etico chiede un rapporto annuale sullo stato di avanzamento al ricercatore; per le ricerche multicentriche un analogo rapporto può essere richiesto allo Sponsor relativamente alla globalità delle strutture coinvolte.

Nella comunicazione al comitato etico il ricercatore deve utilizzare il modulo per i rapporti sullo stato di avanzamento come da modulo allegato.

5. Conclusione studio

Al completamento dello studio il ricercatore deve fornire al Comitato un rapporto conclusivo sulla ricerca effettuata nel proprio centro che sarà oggetto di valutazione da parte del Comitato stesso.

Nella comunicazione al comitato etico il ricercatore deve utilizzare il modulo per la conclusione dello studio. Il consuntivo economico deve essere inviato al Servizio Amministrativo della struttura sanitaria per il tramite dei Nuclei per la Ricerca clinica (ospedale) o la Commissione per la Ricerca Territoriale (medicina generale e pediatria di libera scelta).



6. Relazione finale a livello multicentrico

A conclusione di studi multicentrici, lo sponsor o il coordinatore dello studio devono fornire una relazione finale sullo stato della ricerca, fornire copia di reports ed eventuali pubblicazioni (vedi modulo allegato).

7. 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, si chiede allo sponsor di inviare, in allegato alla nuova versione del documento, il "Modulo per la valutazione di una nuova versione dell'Investigator's Brochure" predisposto dalla Segreteria di questo CE.



ESEMPI DI MODULISTICA MONITORAGGIO

ALLEGATO I

COMITATO ETICO della Provincia di / dell'Azienda Ospedaliera/dell'IRCCS

AL PRESIDENTE DEL COMITATO
ALLA SEGRETERIA DEL COMITATO

LORO SEDI

lì
Prot. n° _____

OGGETTO: Aggiornamento su Stato di avanzamento / conclusione di Sperimentazioni Cliniche.

In relazione alla sperimentazione Prot. n° _____

Titolo _____

autorizzata con delibera n° _____ del _____,

Aggiornamento annuale sullo stato di avanzamento

Periodo dal _____ al _____

Relazione finale

Data inizio sperimentazione _____ Data fine sperimentazione _____

Casistica	Aggiornamento annuale	Relazione finale
N° Pazienti arruolati		
N° pazienti che hanno completato lo studio		
N° pazienti drop-out valutabili ai fini dello studio		
N° pazienti drop-out non valutabili ai fini dello studio		



Al termine delle sperimentazione risultano giacenti campioni inutilizzati sì no

Se, sì, risultano n° _____
unità di somministrazione non utilizzate, che devono essere rese alla farmacia per la regolare restituzione alla ditta committente.

Elenco dei numeri di cartella clinica dei pazienti coinvolti nello studio:

N. tessera sanitaria o cartella clinica	Arruolato	Randomizzato	Concluso	Motivo dell'uscita dallo studio
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Lo Sperimentatore

(Timbro e Firma)
