



## ALLEGATO A alla Dgr n. 1066 del 28 giugno 2013

### LINEE DI INDIRIZZO PER LA COSTITUZIONE, L'ORGANIZZAZIONE E IL FUNZIONAMENTO DEI COMITATI ETICI PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA (CESC)

#### 1. Premesse

1. I CESC per le sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui all'art 12, commi 10 e 11, del decreto-legge 13 settembre 2012 n. 158, convertito con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012 n. 189, sono organismi indipendenti che hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela.
2. Le presenti linee guida sono di riferimento per le valutazioni in tema di ricerca biomedica e di assistenza sanitaria, nonché per le valutazioni, secondo quanto disposto dal DM 08/02/2013; in tema di sperimentazioni con dispositivi medici (di cui al Decreto Legislativo n. 46 del 24 febbraio 1997 e al Decreto legislativo 14 dicembre 1992 n. 507 e al Decreto Legislativo n. 37 del 25 gennaio 2010), prodotti alimentari sull'uomo, nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive, studi di genetica.
3. Per quanto non disposto dal DM 08/02/2013 e dalle presenti linee guida, i CESC sono organizzati secondo quanto previsto dalle norme di Buona Pratica Clinica, di cui all'allegato 1 al DM 15 luglio 1997 e successivi aggiornamenti.

#### 2. Costituzione

1. Ciascun Comitato Etico indipendente per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali è costituito con provvedimento del Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera o dell'Azienda ULSS o dell'IRCCS presso cui opera il CESC- previo parere consultivo dei Direttori Generali delle altre Aziende o IRCCS afferenti l'ambito territoriale di riferimento -, che ne nomina i componenti e provvede alle eventuali sostituzioni.

#### 3. Indipendenza e imparzialità

1. Per lo svolgimento dei propri compiti in tema di sperimentazioni cliniche dei medicinali è opportuno che i Comitati siano composti da elementi che garantiscano l'interdisciplinarietà e la complementarietà e con rappresentanti di entrambi i sessi.
2. Il CESC deve essere istituito, organizzato e funzionare in modo tale da garantire l'indipendenza dello stesso.

L'indipendenza dei CESC è garantita:

- a) dalla mancanza di subordinazione gerarchica del CESC nei confronti della struttura ove esso opera;
- b) dall'assenza di rapporti gerarchici tra i diversi CESC;
- c) dalla presenza di componenti esterni alle strutture per le quali opera il CESC, in misura non inferiore ad un terzo del totale;
- d) dall'estraneità e dalla mancanza di conflitti di interesse dei votanti rispetto alla sperimentazione proposta; i componenti del CESC devono firmare annualmente una dichiarazione che li obbliga a non pronunciarsi per quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto tra cui il coinvolgimento nella progettazione, nella conduzione o nella direzione della sperimentazione; rapporti di dipendenza con lo sperimentatore; rapporti di consulenza con l'azienda che produce o commercializza il farmaco, il dispositivo medico o il prodotto alimentare oggetto di studio;
- e) dalla mancanza di cointeressenze di tipo economico tra i membri del CESC e le aziende del settore interessato; pertanto, nella nomina dei membri del CESC, gli amministratori si astengono dal designare dipendenti di aziende del settore interessato o persone cointeressate alle attività economiche di tali aziende;

- f) dalle ulteriori norme di garanzia e incompatibilità che il CESC ritiene di dover adottare e che vanno inserite nel Regolamento del CESC stesso.
3. Al fine di garantire l'indipendenza e l'imparzialità dei Comitati:
- a) non possono appartenere ai CESC coloro che:
- hanno partecipazioni finanziarie in un'impresa del settore farmaceutico/sanitario o in imprese collegate;
  - sono dipendenti di un'impresa del settore farmaceutico/sanitario;
  - sono già componenti di tre CESC;
- b) non possono partecipare alle valutazioni, votazioni, pareri sulle sperimentazioni coloro che possono avere conflitti di interesse, tra i quali coloro che hanno partecipato alla progettazione, allo studio e allo sviluppo della ricerca in esame o che saranno coinvolti nella esecuzione o direzione della stessa o che, comunque, risultino dipendenti dallo sperimentatore o dal soggetto committente dello studio; è obbligatorio che il componente che possa avere conflitti di interesse si allontani dalla seduta, dandone comunicazione al Presidente, da registrare a verbale.

La garanzia dell'indipendenza dei Comitati non limita la possibilità di collegamenti fra Comitati e di iniziative comuni.

#### 4. Compiti del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica

Il CESC esprime pareri relativi a:

- a) sperimentazioni con ogni tipo di tecnologia biomedica (farmaci, dispositivi medici, tecnica chirurgica, diagnostica, bioinformatica, 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, dispositivi medici, prodotti alimentari e che prevedano o meno contributi a favore del/dei medico/i ricercatore/i (ospedalieri, MMG e PLS) o dell'intera Unità Operativa nella quale viene condotto lo studio;
- b) studi senza alcuna promozione di tipo industriale che prevedono l'impiego di ogni tipo di tecnologia biomedica (farmaci, dispositivi medici, prodotti alimentari, tecnica chirurgica, diagnostica, bioinformatica, ecc.) o altra tipologia di intervento (assistenziale, formativo, di qualsiasi altro tipo) promossi da sanitari appartenenti alle strutture delle Aziende Ospedaliere, a quelle delle Aziende ULSS del territorio di riferimento o con queste convenzionate, agli IRCCS o a strutture di ricovero private situate nel territorio di riferimento, ovvero promossi da società scientifiche, istituti di ricerca o di altri soggetti; società scientifiche, istituti pubblici e privati di ricerca o da gruppi autonomi di professionisti;
- c) uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica (usi compassionevoli/*expanded access*), come previsto dal DM 08.05.2003;
- d) richieste di autorizzazione alla conduzione di studi osservazionali/epidemiologici di tipo prospettico, ovvero studi osservazionali retrospettivi, ai fini dell'Autorizzazione Generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica promossi da sponsor o da altro soggetto, condotti da medici ricercatori operanti presso le strutture delle Aziende Ospedaliere o delle Aziende ULSS del territorio di riferimento o che risultino con queste convenzionate, gli IRCCS o le strutture di ricovero private situate nel territorio di riferimento.

Il CESC procede ad una semplice presa d'atto di tutte le altre tipologie di studi osservazionali/epidemiologici, 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 del territorio di riferimento, Aziende Ospedaliere, IRCCS, strutture di ricovero private.

#### 5. Composizione

1. La composizione dei CESC deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti. I componenti dei CESC debbono avere una documentata conoscenza e/o esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e dei dispositivi medici e nelle altre materie di competenza del CESC.
2. Nei casi di valutazioni inerenti ad aree non coperte da propri componenti, il CESC convoca, per

specifiche consulenze, esperti esterni al CESC stesso con esperienza in specifiche aree.

3. Lo sperimentatore, o altro personale partecipante alla sperimentazione, può fornire, ove richiesto dal Comitato, informazioni su ogni aspetto dello studio. Lo sperimentatore, o altro personale partecipante alla sperimentazione, non deve partecipare alle decisioni, al parere e al voto del CESC.
4. Il Comitato è costituito dalle seguenti figure di esperti identificate sulla base del curriculum valutato dall'organo competente per la nomina:
  - a. da tre fino ad un massimo di sei clinici;
  - b. da uno sino ad un massimo di due medici di medicina generale territoriale;
  - c. un pediatra;
  - d. da uno sino ad un massimo di due biostatistici;
  - e. da uno sino ad un massimo di due farmacisti del servizio sanitario regionale;
  - f. da uno sino ad un massimo di due farmacologi;
  - g. un esperto in materia giuridica e assicurativa;
  - h. un medico legale;
  - i. un esperto in bioetica;
  - j. un infermiere quale rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione;
  - k. un rappresentante del volontariato per l'assistenza o associazionismo di tutela dei pazienti;
  - l. un esperto in dispositivi medici;
  - m. da ulteriori figure ritenute essenziali per il buon funzionamento del CESC;
  - n. il direttore sanitario o un suo sostituto permanente e, dove applicabile, il direttore scientifico dell'istituzione sede della sperimentazione, in relazione agli studi svolti nella propria sede;
  - o. un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata, in relazione all'area medico-chirurgica oggetto dell'indagine con il dispositivo medico in studio;
  - p. un esperto in nutrizione, in relazione allo studio di prodotti alimentari sull'uomo;
  - q. un esperto in genetica, in relazione allo studio di genetica;
  - r. in relazione allo studio di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive, un esperto clinico del settore.

Ai fini della determinazione del numero legale, i componenti dalla lettera a. alla lettera m. sono convocati a tutte le sedute mentre i componenti dalla lettera n. alla lettera r. saranno convocati esclusivamente ove ritenuto necessario dalla Presidenza.
5. E', altresì, opportuno che l'indicazione dei componenti esterni sia effettuata da ordini o collegi professionali, società scientifiche, organizzazioni di volontariato.
6. Stante la natura personale della nomina, i membri del CESC non possono delegare altri in propria sostituzione.
7. I componenti del CESC durano in carica tre anni. Il mandato non può essere rinnovato consecutivamente più di una volta.
8. Ciascun CESC elegge al proprio interno un Presidente e un vice Presidente che lo sostituisca in caso di assenza, impedimento temporaneo o dimissioni. Il Presidente non può ricoprire la carica per più di due mandati consecutivi.
9. Il Presidente è, di norma, esterno alle strutture per le quali opera il CESC e viene nominato secondo le procedure e con le modalità previste dal Regolamento del CESC stesso.
10. I componenti del CESC sono tenuti a mantenere la segretezza riguardo le informazioni riservate sul protocollo di studio in ordine ai soggetti, anche in relazione al trattamento dei dati così come previsto dalle norme vigenti in materia di "*Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali*".
11. Il Direttore Generale della struttura sanitaria interessata ovvero un suo delegato con potere di firma, in caso di accettazione della sperimentazione, deve garantire la definizione dei contratti economici relativi agli studi contestualmente alle riunioni del CESC o tassativamente entro tre giorni dall'espressione del parere del CESC stesso.

**6. Ufficio di Segreteria**

1. Il Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica è dotato di un Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica qualificata, istituito preferibilmente presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico Territoriale ovvero Servizio di Farmacologia nel rispetto dei criteri di indipendenza (assenza di conflitto di interessi e di coinvolgimento diretto nella sperimentazione clinica) dal Direttore Generale dell'Azienda ULSS ovvero dell'Azienda Ospedaliera presso cui opera il CESC - previo parere consultivo dei Direttori Generali delle altre Aziende - ovvero dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, che ne individua altresì, il responsabile.
2. Il responsabile dell'Ufficio di Segreteria partecipa alle riunioni del CESC e non ha diritto di voto.
3. Per l'espletamento delle funzioni di competenza, l'Ufficio di Segreteria deve essere dotato di adeguate risorse tecnico-scientifiche, informatiche, bibliografiche, documentali e di personale, adeguate al numero di studi gestiti.
4. L'Ufficio di Segreteria deve essere in possesso anche delle necessarie infrastrutture per assicurare il collegamento alle banche dati nazionali e internazionali e l'attività di supporto tecnico per la valutazione delle reazioni avverse serie e inattese di cui all'art. 17, nonché degli eventi avversi di cui all'art. 18, comma 3 del D.Lgs n. 211/2003.
5. L'Ufficio di Segreteria, in particolare:
  - predisporre, su indicazione del Presidente, il calendario e la convocazione delle sedute del CESC, e ne cura l'ordine del giorno;
  - verifica la correttezza formale della domanda e la completezza della documentazione inoltrata dal promotore/NRC di competenza;
  - redige i verbali delle sedute e prepara i rapporti periodici sull'attività del CESC da inviare in Regione su richiesta di quest'ultima;
  - inserisce le decisioni assunte dal CESC e ogni eventuale altra informazione richiesta nelle banche dati nazionali e internazionali;
  - tiene l'archivio dei verbali delle sedute;
  - tiene il registro degli studi sperimentali;
  - tiene il registro degli studi osservazionali;
  - tiene il registro degli usi compassionevoli/ "expanded-access";
  - tiene il registro dei pareri unici emessi;
  - accerta che il promotore abbia trasmesso all'Osservatorio le comunicazioni di avvio e conclusione della sperimentazione nel centro clinico di competenza come previsto dal DM 21 dicembre 2007;
  - nel caso di rilascio del parere unico, verifica che le informazioni notificate all'Osservatorio siano consistenti con la documentazione cartacea fornita dal promotore.
6. La documentazione relativa all'attività del CESC, compresa quella ricevuta dai promotori della sperimentazione, va archiviata a cura dell'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica e resa disponibile per il periodo previsto dalle specifiche linee guida in materia, di cui all' art.5 comma 2 del Decreto legislativo n. 200 del 6 Novembre 2007, anche ai fini delle attività di vigilanza del Ministero della salute, di cui all'art. 15 del Decreto legislativo n. 211 del 2003.

**7. Procedure**

1. Il CESC deve adottare un Regolamento che dettagli compiti, modalità di costituzione, funzionamento e avvicinamenti, regole di comportamento conformemente alle normative vigenti, che preveda tutti gli aspetti del funzionamento proprio e dell'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica, secondo quanto indicato nelle norme di Buona Pratica Clinica di cui all'allegato 1 al DM 15 luglio 1997 e successivi aggiornamenti nonché i rapporti tra Segreteria tecnico-scientifica, Strutture Sanitarie e NRC.
2. Il CESC rende pubblicamente disponibili le modalità di valutazione e di adozione dei pareri, tra cui il *quorum* necessario per la validità della seduta che, comunque deve essere di almeno la metà più uno dei componenti; le decisioni sono assunte dalla maggioranza dei presenti aventi diritto al voto.
3. Il CESC rende pubblicamente disponibili la propria composizione, il proprio regolamento, i tempi che prevede per la valutazione delle sperimentazioni proposte, fermi restando i tempi massimi

indicati nel Decreto Legislativo n. 211 del 2003, gli oneri previsti a carico dei promotori della sperimentazione per la valutazione della stessa e gli esiti delle riunioni, nel rispetto delle norme vigenti in materia di riservatezza e di tutela brevettuale.

- 4.a) Lo Sperimentatore che intende condurre uno studio inoltra la domanda di autorizzazione/presa d'atto all'Ufficio di Segreteria scientifica del CESC, avvalendosi del supporto del NRC, indirizzandola al legale rappresentante della propria istituzione di appartenenza; il piano di ricerca dovrà essere precedentemente approvato dal Responsabile della Unità Operativa.
- 4.b) Il promotore che intende condurre una ricerca nel contesto della medicina delle cure primarie (DM 10 maggio 2001) presenta la domanda di autorizzazione/presa d'atto al NRC. È compito del NRC, dopo aver verificato la fattibilità dello studio nel contesto locale, se applicabile, inoltrare la domanda di autorizzazione/presa d'atto all'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica del CESC.
5. Le domande dovranno essere compilate presentando l'appropriata documentazione a seconda del tipo di studio.  
Le richieste di valutazione di emendamenti a protocolli già approvati dal CESC debbono essere inoltrate all'Ufficio di Segreteria scientifica del CESC con il supporto del NRC. Le richieste di autorizzazione dovranno pervenire all'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica del CESC in forma completa in un tempo congruo per consentire la valutazione nella prima seduta utile.
6. Le riunioni devono avere cadenza almeno mensile, secondo un calendario preventivamente programmato e reso noto.
7. In caso di impossibilità a partecipare, un membro può far pervenire le proprie osservazioni per iscritto.
8. Il CESC valuta le garanzie assicurative per eventuali danni ai soggetti che partecipano ad ogni tipologia di studio interventistico (profit e no-profit; con farmaco, dispositivo medico, prodotto alimentare, o altro). La polizza assicurativa deve essere a copertura dei pazienti e degli sperimentatori coinvolti nella ricerca e per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche con farmaci deve essere conforme a quanto previsto dal DM 14 luglio 2009.
9. Il CESC esprime le seguenti valutazioni sulle ricerche:
  - *Parere favorevole / Accettazione del parere unico*
  - *Parere non favorevole / Rifiuto del parere unico*
  - *Parere Sospeso*: in questo caso la ricerca deve essere riesaminata dal Comitato non appena siano stati chiariti i motivi che hanno condotto alla sospensione della decisione da parte del ricercatore o del Committente.
  - *Parere favorevole a condizione*: il CESC pone delle condizioni all'approvazione della ricerca affidandone la verifica al Presidente e all'Ufficio di Segreteria Scientifica.
10. Le decisioni assunte dal CESC vengono trasmesse agli aventi titolo.
11. Il ricercatore, ovvero il promotore, qualora non ritenga adeguate le motivazioni del parere, può richiedere una revisione dello stesso, fornendo opportuna documentazione. Il CESC prende in considerazione la richiesta ed è tenuto a fornire una risposta documentata per iscritto seguendo le stesse modalità previste per la formulazione dei pareri.

#### 8. Funzionamento del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica

1. Il CESC svolge i compiti ed opera conformemente alle modalità previste dal Decreto Legislativo n.211 del 2003, dal DM 08/02/2013, concernente i criteri per la composizione e per il loro funzionamento, e dalle norme di Buona Pratica Clinica di cui all'allegato 1 al DM 15 luglio 1997.
2. I componenti del CESC, il personale dell'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica sono vincolati al segreto d'ufficio.
3. Il CESC deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.
4. Il CESC può proporre iniziative di formazione di operatori sanitari relativamente a temi in materia di sperimentazione clinica.
5. La valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici da parte del CESC ha come riferimento quanto previsto dal Decreto Legislativo n. 211 del 2003, dalla dichiarazione di Helsinki nella sua versione più aggiornata, dalla Convenzione di Oviedo, dalle richiamate norme di Buona

Pratica Clinica e dalle 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.

6. Fermo restando quanto disposto al punto 4, in caso di sperimentazione di dispositivi medici, la valutazione del CESC, tenuto conto della tipologia di dispositivo medico o del dispositivo medico impiantabile attivo oggetto dello studio clinico, per gli aspetti etici, tecnico-scientifici e metodologici, ha come riferimento anche:
  - a) ove esplicitate dai promotori della sperimentazione, le pertinenti norme tecniche indicate dall'art. 3 del Decreto Legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 e successive modifiche o dall'art. 6 del Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modifiche e le norme tecniche UNI EN ISO 14155:2011 "Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani. Buona pratica clinica" e successive modifiche oppure le norme tecniche alternative equivalenti;
  - b) le linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, di cui al Decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, per quanto applicabili alle sperimentazioni cliniche con dispositivi medici sulle persone.
7. La valutazione CESC in materia di indagini cliniche di dispositivi medici o di dispositivi impiantabili attivi deve tener conto anche delle previsioni di cui:
  - a) all'art. 7 e agli allegati 6 e 7 del Decreto Legislativo 14 dicembre 1992 n. 507 e successive modifiche;
  - b) all'art. 14 e agli allegati VIII e X del Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modifiche.
8. In caso di studi su prodotti alimentari, il CESC verifica che il trattamento del gruppo di controllo sia definito in base alle caratteristiche del prodotto oggetto dello studio e delle finalità dello studio stesso.
9. Il CESC, nell'esprimere le proprie valutazioni, tiene conto delle seguenti circostanze:
  - a. in linea di principio i pazienti del gruppo di controllo non possono essere trattati con placebo, se sono disponibili trattamenti efficaci noti, oppure se l'uso del placebo comporta sofferenza, prolungamento di malattia o rischio;
  - b. l'acquisizione del consenso informato non è una garanzia sufficiente né di scientificità, né di eticità del protocollo di studio e, pertanto, non esime il Comitato dalla necessità di una valutazione globale del rapporto rischio/beneficio del trattamento sperimentale;
  - c. nel protocollo della sperimentazione deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, e non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte del promotore;
  - d. sia garantita una idonea copertura assicurativa dei soggetti in sperimentazione e degli sperimentatori;
  - e. sia assicurata la congruità di eventuali compensi erogati dal promotore al personale coinvolto nella sperimentazione, per i quali dovrà essere esclusa qualsiasi forma di contrattazione diretta con il promotore.
  - f. i professionisti sanitari, che hanno condotto la sperimentazione, possono rinunciare ai compensi ad essi eventualmente spettanti con dichiarazione sottoscritta, devolvendoli all'istituzione di appartenenza. L'importo che il committente è tenuto a corrispondere per l'effettuazione della sperimentazione è introitato per intero dall'istituzione di appartenenza dello sperimentatore che provvederà, poi, con atti distinti a versare agli operatori sanitari interessati le quote ad essi eventualmente spettanti.

## 9. Criteri per la valutazione di una ricerca

Il CESC 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.

### 9.1 *Il razionale dello studio*

Il CESC 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.

### 9.2 *La metodologia adottata*

Il CESC 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.

### 9.3 *Gli Aspetti procedurali*

Il CESC verifica l'applicabilità del piano sperimentale alla pratica clinica. In particolare il CESC 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.

### 9.4 *La fattibilità*

Il CESC, eventualmente avvalendosi delle considerazioni fornite dai NRC, verifica la fattibilità della ricerca nella specifica realtà locale con riferimento:

- alla capacità 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;
- agli eventuali pareri espressi da altri CESC.

### 9.5 *L'eticità*

L'eticità di un protocollo di ricerca rappresenta l'elemento irrinunciabile del percorso valutativo compiuto dal CESC. Essa rappresenta la ragione stessa dell'esistenza del CESC. La valutazione etica è 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 i documenti internazionali, le dichiarazioni e le convenzioni che richiamano i principi a cui tutti i protocolli sperimentali devono attenersi. In questa sede si evidenziano i criteri essenziali che manifestano l'eticità di un protocollo di ricerca e/o sperimentazione:

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

Perché la ricerca biomedica sia circoscritta ai principi enunciati 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 promotore 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 dell'informazione del consenso in modo che il soggetto abbia adeguata consapevolezza della ricerca a cui acconsente. Si ricorda, infatti, che il soggetto non si sottopone alla sperimentazione, ma partecipa consapevolmente alla sperimentazione;
- assoluta trasparenza e adeguata verificabilità di tutte le procedure.

#### *9.6. Informazione e consenso*

Fermo restando che devono essere rispettate le condizioni fondamentali che qualificano il consenso e, in altre parole, la qualità della comunicazione e dell'informazione, la comprensione dell'informazione, la libertà decisionale e la capacità decisionale del soggetto che si sottopone alla sperimentazione, tra i compiti attribuiti ai CESC riveste particolare importanza la verifica del rispetto dei principi e delle norme sull'acquisizione del consenso del soggetto coinvolto nella ricerca biomedica. Il CESC è chiamato a verificare che il consenso, da intendersi come scelta informata, sia validamente prestato e a tal fine è necessario che lo stesso sia espresso in conformità ai criteri di cui al DM 15.7.1997 e successive integrazioni e modifiche.

#### 10. Parere unico

1. Il CESC deputato ad esprimere il parere unico, ai sensi dell'art. 7, comma 1, del Decreto Legislativo n. 211 del 2003, dovrà rilasciare uno dei seguenti pareri con relativa motivazione, da comunicare come previsto dall'art. 7, comma 2, del richiamato Decreto Legislativo n. 211 del 2003:
  - a) parere unico favorevole;
  - b) parere unico non favorevole.
2. Nel caso in cui il CESC, ai fini del rilascio del parere unico, ritenga necessaria l'acquisizione di ulteriori informazioni può sospendere il proprio parere fino all'acquisizione delle integrazioni di cui sopra.
3. Nel caso di parere non favorevole, il promotore della sperimentazione non potrà presentare la domanda di parere unico ad altro CESC, né ulteriore nuova domanda di parere unico relativa alla stessa sperimentazione, anche se modificata in una o più parti, se non nei casi di cui ai punti successivi.
4. Qualora il promotore della sperimentazione ritenga di modificare gli elementi della sperimentazione, recependo le motivazioni che hanno determinato il parere non favorevole di cui al punto 1, o qualora intenda presentare una nuova domanda relativa alla stessa sperimentazione, modificata in una o più parti, potrà presentare la nuova domanda solo al medesimo Comitato che ha espresso il richiamato parere unico non favorevole, corredata del medesimo parere. La nuova domanda seguirà le modalità di cui all'art. 7 del Decreto Legislativo n. 211 del 2003.
5. Nel caso in cui il parere non favorevole sia stato espresso perché il CESC ha ravvisato che il prodotto farmaceutico non è mai stato utilizzato nell'uomo o è stato utilizzato nell'uomo, ma in modo inadeguato o insufficiente, secondo propria motivata determinazione, tale da essere ritenuto equivalente a prodotto farmaceutico di nuova istituzione ai sensi del comma 1, lettera b, dell'art. 3 del DPR. 21 settembre 2001 n. 439, il promotore della sperimentazione può chiedere gli accertamenti all'Agenzia Italiana del Farmaco, di cui al Decreto-Legge 13 settembre 2012 n. 158, convertito con modificazioni, dalla Legge 8 novembre 2012 n. 189. Il promotore della sperimentazione, una volta ottenuta l'autorizzazione da parte della commissione presso l'Istituto Superiore di Sanità, potrà presentare una domanda di sperimentazione solamente allo stesso CESC che aveva espresso il parere unico non favorevole per carenza di detti accertamenti.

#### 11. Successive attivazioni di centri sperimentali

Nei casi in cui il promotore ritenga di avviare la sperimentazione in nuovi centri dopo che la medesima ha già ricevuto il parere unico favorevole, l'accettazione o il rifiuto di tale parere da parte dei suddetti centri deve essere espresso entro 30 giorni dal ricevimento della domanda nella forma prescritta e corredata del suddetto parere. La facoltà di attivazione di nuovi centri sperimentali deve essere considerata un'eccezione, adeguatamente motivata.



**12. Sospensione della sperimentazione**

Qualora il CESC abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione di cui all'art. 9, comma 2, del Decreto Legislativo n. 211 del 2003 o qualora sia in possesso di informazioni che possano sollevare dubbi sul piano scientifico o sulla sicurezza della sperimentazione clinica, ne informa l'Autorità competente di cui al Decreto-Legge 13 settembre 2012 n. 158, convertito con modificazioni, dalla Legge 8 novembre 2012 n. 189, ai fini della eventuale sospensione o divieto della sperimentazione. Contestualmente il CESC chiede la valutazione del promotore della sperimentazione o dello sperimentatore e degli altri centri partecipanti allo studio, fatto salvo l'intervento tempestivo in caso di pericolo immediato.

**13. Fornitura dei prodotti in sperimentazione**

1. I medicinali da impiegare nella sperimentazione, compreso il farmaco di confronto o l'eventuale placebo, i dispositivi medici e i prodotti alimentari sono forniti gratuitamente dal Promotore e inviati dallo stesso direttamente al Servizio di Farmacia interna della struttura, che provvederà alla loro registrazione, conservazione e alla consegna allo sperimentatore.
2. Il Promotore deve informare dettagliatamente il Servizio di Farmacia interna circa il numero di lotto, le caratteristiche del prodotto in questione, la sua attività e validità nel tempo e circa gli eventuali accorgimenti e precauzioni per un'ideale conservazione delle quantità necessarie ad assicurare il completamento della sperimentazione.

**14. Monitoraggio degli studi clinici**

1. Per le attività di monitoraggio, il CESC potrà essere supportato dal NRC. A tal fine il ricercatore autorizzato dovrà inviare al NRC le comunicazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull'andamento della ricerca, presentando l'appropriata modulistica e documentazione.
2. Il ricercatore è tenuto, altresì, a non attuare alcuna modifica del protocollo senza che il CESC abbia espresso, per iscritto, parere favorevole, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti coinvolti nella ricerca.
3. Il promotore e il ricercatore devono comunicare ogni evento o reazione avversa secondo quanto previsto dalle normative vigenti.
4. Al termine dello studio il ricercatore invierà al CESC, la comunicazione di fine-studio, avvalendosi del supporto del NRC.

**15. La pubblicizzazione dei risultati**

1. È compito del CESC verificare che i dati relativi agli studi condotti nelle istituzioni di propria competenza siano resi pubblici ad opera del promotore, secondo le modalità previste dalla normativa vigente.
2. Il CESC è tenuto a richiedere al promotore un report con tutti i risultati sia locali che dell'intero campione oggetto dello studio, anche in assenza di una loro pubblicazione.
3. L'Azienda ULSS, l'Azienda Ospedaliera, gli IRCCS e 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 del promotore.

**16. Aspetti economici**

1. Il CESC, avvalendosi della collaborazione del NRC, verifica che siano coperte da parte del promotore della sperimentazione: tutte le spese aggiuntive per le sperimentazioni, i costi per le attrezzature e altro materiale inventariabile necessari per la ricerca e non in possesso della struttura, per il materiale di consumo e i prodotti da impiegare nella sperimentazione, compreso il medicinale, il dispositivo medico e altro materiale di consumo, di confronto o l'eventuale placebo.
2. Deve essere prevista una forma di copertura assicurativa, da parte delle istituzioni di riferimento, per i componenti/consulenti dei CESC nell'esercizio delle loro funzioni.

3. Ai sensi del DM 8 febbraio 2013 è stabilito un gettone di presenza per i componenti/consulenti dei CESC di importo minimo pari a 150 euro che potrà essere incrementato diversamente a seconda degli effettivi carichi di lavoro dei singoli componenti/consulenti del CESC e i cui costi devono essere interamente coperti dalle tariffe a carico del promotore.
4. Ai sensi del DM 8 febbraio 2013 sono stabilite le tariffe minime a carico del promotore per l'assolvimento dei compiti demandati al CESC. Dette tariffe sono determinate in misura tale da garantire la completa copertura delle spese connesse al funzionamento del CESC, comprensive dei compensi eventualmente stabiliti e della copertura assicurativa per i componenti, nonché degli oneri relativi agli Uffici di Segreteria tecnico-scientifica e dei NRC. Il fondo potrà anche essere impiegato per finanziare iniziative di formazione/informazione sulla ricerca clinica destinate a operatori sanitari e cittadini. Tali quote comprendono:
  - a) la quota minima consigliata per la valutazione della ricerca, pari a Euro 3.000, oppure la quota per la valutazione e l'emissione del parere unico, pari a Euro 6.000, da versare al momento dell'inoltro della domanda;
  - b) la quota minima consigliata per la valutazione di un emendamento sostanziale, pari a Euro 1.000 da versare al momento dell'inoltro della domanda.

Tali quote verranno periodicamente adeguate su indicazione della Regione. Sono tenuti al versamento delle quote di istruttoria unicamente i promotori for-profit.

5. 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, dovrà essere inoltrata una proposta di convenzione economica che indichi l'entità del compenso offerto dal promotore:
  - a) la fornitura di tutti i prodotti sperimentali utilizzati nell'ambito della ricerca per tutta la durata dello studio, compresi i prodotti utilizzati nel gruppo di controllo;
  - b) il ritiro dei prodotti non utilizzati e il relativo smaltimento a fine ricerca;
  - c) tutte le spese di laboratorio e strumentali extra-routine 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, né sulle strutture sanitarie né, comunque, sul SSN;
  - d) le spese relative all'idonea copertura assicurativa dei ricercatori, dei pazienti / volontari sani che prendono parte allo studio.

L'intera somma relativa al compenso paziente o eventuale somma forfetaria versata dal promotore, 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 prodotti in sperimentazione;
- 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 maggio 2001.

6. Secondo quanto previsto dal DM 17 dicembre 2004 i legali rappresentanti delle Aziende ULSS, delle Aziende Ospedaliere, degli IRCCS e delle 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, ovvero dall'Azienda Ospedaliera, dall'IRCCS o dalla struttura di ricovero privata e va ad alimentare il fondo economico per la ricerca no-profit. Inoltre, tale fondo può essere sostenuto da finanziamenti derivanti da contratti con industrie farmaceutiche o da donazioni.

7. I legali rappresentanti delle Aziende ULSS, delle Aziende Ospedaliere, degli IRCCS e delle strutture di ricovero private sono tenuti a stabilire, in accordo con il CESC, criteri condivisi per l'accesso al fondo no-profit e per la sua gestione. I CESC garantiscono che l'accesso al fondo avvenga per studi di rilevanza scientifica e finalizzata al miglioramento della pratica clinica.

#### 17. Registri della ricerca clinica

##### *17.1. Il Registro Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali*

Presso l'Agenzia Italiana per il Farmaco è istituito il Registro nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali e degli studi osservazionali. L'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica del CESC ha il compito di inserire nella banca dati dell'Osservatorio i dati relativi ai pareri espressi dal CESC sui protocolli di ricerca valutati.

Qualora l'Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera, IRCCS, struttura di ricovero privata sia promotore di sperimentazione, il NRC è responsabile della gestione dei Registri.

##### *17.2. Il Registro Regionale della Ricerca Clinica.*

Per le tipologie di studi non compresi e per le informazioni non ricavabili dal Registro nazionale dell'AIFA, la Regione Veneto, tramite il Coordinamento Regionale sul Farmaco, istituisce un apposito Registro informatizzato.

#### 18. Formazione e aggiornamento

La Regione, anche d'intesa con altre parti interessate, si farà carico di attivare specifici corsi di formazione sia per i CESC, sia per i relativi Uffici di Segreteria tecnico-scientifica e NRC, al fine di consentire un aggiornamento tecnico scientifico, etico e normativo.

#### Normativa di riferimento.

1. 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”*;
2. Decreto legislativo 24 febbraio 1997, n.46 *“Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici”*;
3. Decreto legislativo 26 maggio 2000, n. 187 *“Attuazione della direttiva 97/43/EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche”*;
4. 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”*;
5. Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200 *“Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali”*;
6. Decreto legislativo 25 gennaio 2010 n. 37 *“Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. (10G0053)”*;
7. Decreto legge 24 gennaio 2012, n. 1, convertito con modificazioni dalla legge 24 marzo 2012, n. 27 *“Disposizioni urgenti per la concorrenza, lo sviluppo delle infrastrutture e la competitività.”*;
8. Decreto legge 13 settembre 2012 n. 158, convertito con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 *“Conversione in Legge, con modificazioni, del Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.”*;

9. Decreto Ministro della sanità 27 aprile 1992 (e relativi allegati) “*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.*”;
10. Decreto Ministro della sanità 15 luglio 1997 “*Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle ricerche cliniche dei medicinali.*”;
11. Decreto Ministro della sanità 18 marzo 1998 “*Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici.*”;
12. Decreto Ministro della sanità 18 marzo 1998 “*Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle ricerche cliniche.*”;
13. Decreto Ministro della sanità 19 marzo 1998 “*Riconoscimento della idoneità dei centri per la ricerca clinica dei medicinali.*”;
14. Decreto Ministro della sanità 15 settembre 1998 “*Integrazione al Decreto Ministeriale 18 marzo 1998, recante «Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle ricerche cliniche»*”;
15. Decreto Ministro della sanità del 7 ottobre 1998 “*Integrazioni all'allegato al Decreto 19 marzo 1998, recante: «Riconoscimento della idoneità dei centri per la ricerca clinica dei medicinali.»*”
16. Decreto Ministro della sanità 13 maggio 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»*”;
17. Decreto Ministro della sanità 10 maggio 2001 “*Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta*”;
18. Decreto Ministro della salute 8 maggio 2003 “*Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*”;
19. Decreto Ministro della salute 17 dicembre 2004 “*Predisposizioni 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.*”;
20. Decreto Ministro della salute 12 maggio 2006 “*Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali*”;
21. Decreto Ministro della salute 21 dicembre 2007 “*Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità Competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico*”;
22. Decreto Ministro della salute 7 novembre 2008 “*Modifiche ed integrazioni ai decreti 19 Marzo 1998, recante «Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali»; 8 Maggio 2003, recante «Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica» e 12 Maggio 2006, recante «Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali»*”;
23. Decreto Ministro della salute 14 Luglio 2009 “*Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali*”;
24. Decreto Ministro della salute 15 novembre 2011 “*Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*”;
25. Decreto Ministro della salute 8 febbraio 2013 “*Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici.*”;
26. Decreto Ministro della salute 12 marzo 2013 “*Limiti, condizioni e strutture presso cui e' possibile effettuare indagini cliniche di dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 14 del Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modificazioni.*”;
27. Delibera Giunta regionale del Veneto 22 dicembre 2004, n. 12. “*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.*”;

28. Delibera Giunta regionale del Veneto 18 dicembre 2007, n. 4155: *“Disposizioni in materia di Comitati etici per le sperimentazioni cliniche di medicinali e istituzionalizzazione del Comitato etico per la pratica clinica pediatrica dell’Azienda Ospedaliera di Padova.”*;
29. Delibera 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”*;
30. Delibera Giunta regionale del Veneto 29 dicembre 2004, n. 4284 *“Disposizioni regionali in merito all’uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica.”*;
31. Delibera Giunta regionale del Veneto 3 febbraio 2010, n. 209 *“Disposizioni in materia di comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali. DGR n. 4430 del 28 dicembre 2006 e DGR n. 4155 del 18 dicembre 2007. Modifiche ed Integrazioni”*;
32. Determinazione AIFA 20 marzo 2008 *“Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci”*;
33. Determinazione AIFA 23 dicembre 2008 *“Autocertificazione dei requisiti minimi delle Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) nell’ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi dell’articolo 7, commi 5 e 6, e dell’articolo 8 del Decreto Ministeriale 31 Marzo 2008”* ;
34. Determinazione AIFA 7 marzo 2011 *“Modifica delle appendici 5 e 6 al Decreto del Ministro della salute 21 Dicembre 2007 concernente i modelli e le documentazioni necessarie per inoltrare la richiesta di autorizzazione, all’Autorità Competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico”* ;
35. Deliberazione del Garante per la protezione dei dati personali del 24 luglio 2008, n. 52 *“Linee guida per il trattamento di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali”*.
36. Deliberazione del Garante per la protezione dei dati personali del 24 giugno 2011, n. 258 *“Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici”*;
37. Autorizzazione del Garante per la protezione dei dati personali del 1 marzo 2012 *“Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica”*;
38. Autorizzazione del Garante n. 9/2012 *“Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica.”*;
39. Circolare Ministero della sanità 10 luglio 1997, n. 8 *“Ricerca clinica dei medicinali.”* aggiornata dalla Circolare Ministeriale 5 ottobre 2000, n. 15 *“Aggiornamento della Circolare Ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997 relativa alla ricerca clinica dei medicinali”* ;
40. Circolare Ministero della sanità 8 aprile 1999 n. 6 *“Chiarimenti sui decreti ministeriali 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998 pubblicati nella Gazzetta Ufficiale n. 123 del 28 maggio 1998”*;
41. Circolare Ministero della sanità 2 settembre 2002 n. 6 *“Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del DM 18 marzo 1998”*;
42. Documento programmatico sulla ricerca clinica dei medicinali: Guida alla adozione dei decreti attuativi - BIF 2004; 1: 6-8;
43. UNI EN ISO 14155-1: *Clinical investigation of medical devices for human subjects. General requirements, novembre 2005*;
44. UNI EN ISO 14155-2: *Clinical investigation of medical devices for human subjects. Clinical investigation plans, dicembre 2004.*