



#### REGOLAMENTO PER LA CONDUZIONE DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

La ricerca sanitaria, ex art. 12/BIS del DLgs 502/92 e successivi aggiornamenti, soddisfa al fabbisogno conoscitivo e operativo del Servizio sanitario nazionale e ai suoi obiettivi di salute, tramite il miglioramento dei criteri diagnostici, terapeutici e di profilassi, la comprensione dell'eziologia e della patogenesi della malattia.

Questa Azienda, quale Ospedale pubblico, è una struttura autorizzata ad effettuare sperimentazioni cliniche dei medicinali, ex art.41 legge 23 dicembre 1978 n. 833.

Le sperimentazioni cliniche su pazienti e su volontari sani si eseguono attenendosi ai principi sul rispetto della vita e della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali, così come prescritto dalle Carte dei diritti dell'uomo, dalla Dichiarazione di Helsinki del 1964 e successivi emendamenti, dalle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica, recepite con Decreto del Ministero della Sanità n.162 del 15 luglio 1997 e succ. mod., e dalla Convenzione del Consiglio di Europa di Oviedo del 04/04/1997.

Il presente regolamento reca disposizioni per le procedure da seguire nell'esecuzione di sperimentazioni cliniche, da parte dei dirigenti sanitari dipendenti di questa Azienda, su pazienti sottoposti a ricovero ordinario e/o day hospital o in regime ambulatoriale, i cui promotori sono o ditte esterne, sponsor degli studi, ovvero gli stessi dirigenti, od organismi senza scopo di lucro, per gli studi no-profit, cosiddetti studi spontanei.

A tal fine, questa Azienda si avvale del Comitato Etico Pa2, che effettua la valutazione etica, scientifica e metodologica dei protocolli sperimentali ai sensi dell'art.6 del DLgs 211/2003.

Ai sensi dell'art. 1 comma 1 del DLgs 200/07, si definisce:

lett.o) "sperimentazione clinica: qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmaco dinamici di uno o più medicinali sperimentali, o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza o l'efficacia, nonché altri elementi di carattere scientifico, e non, effettuata in un unico centro o più centri, in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea o in Paesi terzi";

lett.p) "sperimentazione non interventistica/osservazionale: uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio ove l'assegnazione del paziente ad una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, rientra nella normale pratica clinica e la decisone di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio, e nella quale ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio";

lett.q) "sperimentazione ai fini industriali o ai fini commerciali: sperimentazioni promosse da industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private ai fini di lucro, fatta eccezione per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, i cui risultati possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco o ai fini regolatori o a fini commerciali";

lett.r) "sperimentazioni non ai fini industriali o non ai fini commerciali: sperimentazioni cliniche che presentino i requisiti di cui all'articolo 1, comma 2, lettere a), b), c) e d) del decreto del Ministro della salute del 17/12/2004", (cioè senza scopo di lucro, cosiddetti studi spontanei no-profit.

Uno studio controllato e randomizzato è uno studio sperimentale in cui la formazione dei gruppi da confrontare (gruppo sottoposto al trattamento e gruppo di controllo) è affidata al caso (randomizzazione). Si definisce "doppio cieco" uno studio clinico randomizzato e controllato, in cui né i pazienti, né gli sperimentatori sono a conoscenza del trattamento assegnato ai diversi gruppi.



Le sperimentazioni cliniche di tipo interventistico che si possono condurre sono quelle di fase II, III e IV.

#### Fase II

Alla fase Il partecipa un numero limitato di pazienti affetti da una malattia, in genere in uno stadio più avanzato, ed un gruppo di controllo . Lo scopo principale è quello di stabilire l'appropriato dosaggio e schema terapeutico.

#### Fase III

Nella fase III gruppi più numerosi di pazienti sono messi a confronto rispetto al placebo o ad un trattamento standard, al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo, come pure di valutare il valore terapeutico assoluto e relativo. Vengono studiate le eventuali reazioni avverse ed esaminate le caratteristiche del farmaco in sperimentazione. In questa fase gli studi sono randomizzati ed in doppio cieco.

Sono oggetto di impiego sperimentale di fase III:

- · I farmaci non ancora provvisti di registrazione ministeriale;
- I farmaci già registrati ma in dosi, forma farmaceutica o indicazioni diverse da quelle approvate dal Ministero della Salute e riportate nella scheda tecnica o nel foglietto illustrativo;
- Le nuove associazioni di farmaci già registrati.

#### Fase IV

Tale fase ricomprende le ricerche sperimentali condotte dopo la commercializzazione del prodotto, sulla valutazione del valore terapeutico e/o degli effetti dannosi di farmaci già registrati, da impiegare con posologia, forma farmaceutica e per le indicazioni già approvate dal Ministero della Salute e riportate sulla scheda tecnica degli stessi.

La differenza tra le sperimentazioni di tipo interventistico di fase IV e le sperimentazioni di tipo non interventistico "osservazionale", consiste nel fatto che, pure se l'impiego del farmaco autorizzato al commercio, in entrambe le tipologie di studio avviene secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto, per quanto riguarda le sperimentazioni di fase IV, i pazienti vengono selezionati ed inclusi in un protocollo clinico ed assegnati ai diversi bracci di trattamento, mentre, per gli studi osservazionali, l'assegnazione dei pazienti ad una determinata strategia terapeutica, non è decisa in anticipo da un protocollo sperimentale, ma rientra nella normale pratica clinica.

Come da DLgs n. 211 del 24/06/2003 e del DLgs n. 200 del 06/11/2007, la buona pratica clinica è un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti, assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa, e prevale sugli interessi della scienza e della società.

I principi di buona pratica clinica sono previsti dall'art.3 del DLgs n. 200 del 06/11/2007 .

Ai sensi dell'art. 4 del suddetto decreto legislativo, le linee guida dettagliate di buona pratica clinica per le sperimentazioni ai fini industriali, da osservare nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche, sono quelle stabilite dallo stesso decreto legislativo e dall'allegato 1 al decreto del Ministro della sanità del 15/07/1997, e le linee guida dettagliate di buona pratica clinica per le sperimentazioni ai fini non industriali sono quelle di cui allo stesso decreto legislativo, tenendo conto di quanto specificato nell'allegato 1 al decreto del Ministro della sanità del 15/07/1997.



## ART. 1 NOTA INFORMATIVA E CONSENSO INFORMATO

Nelle attività di sperimentazione è necessario acquisire il consenso da parte del soggetto coinvolto, il quale deve essere partecipe e consapevole.

Infatti attraverso il consenso egli esercita la propria libera scelta, presupposto della quale, è una corretta e puntuale informazione.

Il paziente ha quindi diritto ad essere informato dal medico, ma ha anche il diritto di accedere in modo autonomo alle informazioni che riguardano il trattamento sperimentale.

Il D.Lgs. del 6 novembre 2007 n. 200 , tra i "Principi di buona pratica clinica", prevede che "Prima che il soggetto sia sottoposto a sperimentazione è necessario acquisirne il consenso libero, specifico ed informato".

#### **Nota Informativa**

La sperimentazione deve garantire il rispetto della persona, non deve pregiudicare il diritto alla salute del cittadino né differenziare il cittadino di fronte a tale diritto.

Lo sperimentatore deve informare in modo chiaro e comprensibile i soggetti coinvolti nella ricerca sugli scopi, sui metodi, sui benefici, sui potenziali rischi e sugli eventuali disagi che la partecipazione allo studio potrebbe comportare.

Eventuali carenze nella documentazione e nelle modalità per la raccolta del consenso informato inficiano l'eticità dello studio.

### Pertanto, l'informativa al paziente dovrà essere:

- concisa: contenente, quindi, le informazioni effettivamente pertinenti allo studio evitando periodi ed espressioni ridondanti che possano scoraggiare la lettura;
- veritiera: scevra da tecniche od espressioni tali da far apparire benefici dei quali non si è certi o da sminuire aspetti negativi/effetti collaterali;
- chiara: ovvero univoca e senza prestarsi a fraintendimenti;
- comprensibile: priva di acronimi, parole straniere o termini di cui il lettore potrebbe ignorare il significato;
- adeguata alle effettive capacità di comprensione delle persone invitate a partecipare allo studio;
- presentata, unitamente al modulo per il consenso informato, in un momento antecedente rispetto alla richiesta del consenso alla partecipazione allo studio.

Fatta eccezione per le situazioni di urgenza, è necessario lasciare alla persona il tempo per riflettere e consigliarsi, eventualmente con il medico di fiducia. Non è quindi corretto fornire la nota informativa e, contestualmente, richiedere il consenso alla sperimentazione.

In caso di sperimentazioni che prevedano indagini genetiche, inclusi i sottostudi di farmacogenetica, l'informativa deve essere particolarmente chiara ed esaustiva in merito ai motivi, alle finalità, alla tipologia delle indagini che verranno eseguite ed ai risultati conseguibili, nonché al responsabile dello studio, al laboratorio in cui si svolgeranno le indagini ed alla volontarietà della partecipazione ed alla possibilità di revocare in qualsiasi momento il proprio consenso. Le informazioni sulla parte genetica dello studio devono essere fornite separatamente, in un'apposita sezione. I pazienti devono inoltre essere informati della possibilità di astenersi dall'essere sottoposti a test genetici, pur partecipando alla parte non genetica della sperimentazione

#### Consenso Informato

Ai sensi dell'art. 2 comma 1 lett. I del DLgs del 24 giugno 2003 n. 211. si definisce "consenso informato la decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo avere ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente".



Ai sensi dell'art. 3 comma 1 del suddetto DLgs la sperimentazione clinica può essere intrapresa, tra l'altro, esclusivamente a condizione che, come previsto:

- alla lett. b) "il soggetto che partecipa alla sperimentazione o il suo rappresentante legale, se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento";
- alla lett. d) "il soggetto che partecipa alla sperimentazione, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale abbia dato il suo consenso dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non è in grado di scrivere, può in via eccezionale, fornire il consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia";
- alla lett. e)" il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato".

Ai sensi dell'art. 4 dello stesso decreto legislativo comma 1 lettere a) e b) la sperimentazione clinica sui minori può essere intrapresa, oltre che nel rispetto delle altre prescrizioni del decreto legislativo, a condizione che "sia stato ottenuto, il consenso informato dei genitori, o dell'altro genitore in mancanza di uno di essi, o del rappresentante legale, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia; il consenso deve comunque rispecchiare la volontà del minore e può essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria", e che "il minore abbia ricevuto, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici"

Ai sensi dell'art. 5 dello stesso decreto legislativo comma 1 lettere a) e b) la partecipazione ad una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o non hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità, è possibile, oltre che nel rispetto delle altre prescrizioni del decreto legislativo, solo a condizione che "sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio per il soggetto stesso", e che "la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione ed i relativi rischi e benefici".

Il Comitato Etico ai sensi dell'art.6 dello stesso decreto legislativo comma 2 lett. g) emetterà il proprio parere prima dell'inizio della sperimentazione clinica tenendo in particolare considerazione anche l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura da seguire per sottoporre allo stesso il consenso informato, nonché la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il consenso informato, per quanto riguarda le restrizioni specifiche stabilite dall'art. 3 del decreto legislativo.

L'informazione dei soggetti e le procedure per il consenso informato sono regolamentate anche dall'art. 6.1.2.5 All.2, .del decreto del Ministero della salute del 21 dicembre 2007, che prevede, come sopra specificato, che l'informativa deve essere coincisa, veritiera, chiara, comprensibile, adeguata e presentata unitamente al modulo per il consenso informato, in un momento antecedente rispetto alla richiesta del consenso alla partecipazione allo studio, evitando, quindi, il gergo medico e illustrando i termini tecnicoscientifici eventualmente utilizzati.

Nel testo per ottenere il consenso informato è necessario esplicitare l'indicazione della possibilità di somministrare il placebo, quando previsto.

Inoltre l'appendice 14 dello stesso decreto riporta in via esemplificativa le informazioni, da presentare ai soggetti, sia quelle specifiche, che consentono di decidere se partecipare o meno alla sperimentazione, che quelle generali, ad esempio, sull'assicurazione a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore, e sul diritto di tutela della privacy del soggetto, in accordo alla vigente normativa, nonché le informazioni per gli studi di farmacogenetica.



## ART. 2 SCHEDA RACCOLTA DATI (CRF)

La scheda raccolta dati (CRF) è un documento su supporto cartaceo, ottico oppure elettronico, progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo che devono essere riferite dallo sperimentatore allo sponsor, relativamente a ciascun partecipante allo studio.

Lo sperimentatore deve assicurare la precisione, la completezza , la leggibilità e la tempestività dei dati riportati allo sponsor nelle schede raccolta dati (CRF), ottenuti dai documenti originali ed in tutti i rapporti richiesti.

## ART. 3 EMENDAMENTI

Il promotore può apportare emendamenti alla conduzione della sperimentazione clinica, con le modalità di cui all'art.10 del DLgs del 24 giugno 2003 n.211, e di cui all'art. 6.2.1.del decreto del Min. della Salute del 21 dic. 2007.

Gli emendamenti si distinguono in sostanziali e non sostanziali.

Ai sensi dell'art. 10 del decreto 211/03 si definiscono emendamenti sostanziali quelli "tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o da modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio".

Emendamenti sostanziali alla conduzione dello studio possono derivare da modifiche al protocollo, oppure da nuove informazioni di carattere scientifico e che possano causare un impatto significativo su uno o più degli aspetti meglio specificati dall'art. 4.2.3.1 dell'All. 1 del decreto del ministero della Salute del 21/12/2007.

Esempi di elementi sostanziali sono contenuti nell'appendice n. 4 dello stesso , che regolamenta anche l'emanazione dei relativi pareri da parte del CE.

Gli emendamenti sostanziali devono essere comunicati alla Direzione Generale-Autorità competente e al Comitato Etico Pa2 per il parere di competenza.

Sarà cura del Referente Aziendale del Comitato Etico Pa2 trasmetterne al Responsabile del Servizio di Internazionalizzazione e Ricerca Sanitaria (SIRS) 1 copia completa;

Gli emendamenti non sostanziali devono essere notificati soltanto al Comitato etico Pa2, per la relativa presa d'atto.

Per i casi in cui si devono adottare misure urgenti di sicurezza, come la sospensione temporanea dello studio, per i quali il promotore dovrà attenersi a quanto prescritto dall'art 10 del DLgs n.211/03 e dall'art. 4.2.8. dell'All. 1 del D.M. della Salute del 21 dicembre 2007, valido anche per il riavvio della sperimentazione, anche immediata, le normali procedure si potranno completare successivamente alla messa in atto dell'emendamento.

Il promotore dovrà comunicare al Commissario-Autorità Competente eventuali modifiche riguardanti i termini economici e le risorse impegnate previste in convenzione .

Per la comunicazione degli emendamenti sostanziali al Commissario –Autorità Competente, e al Comitato Etico Pa2, il promotore dovrà utilizzare il modulo riportato nell'appendice 9 del suddetto decreto ministeriale, inviato con una lettera di trasmissione contenente il numero EudraCT, il codice di protocollo, il titolo dello studio, il numero dell'emendamento.

Il testo dovrà indicare gli elementi interessati dall'emendamento e la loro collocazione nella domanda originale di autorizzazione alla sperimentazione e le motivazioni per considerare l'emendamento come sostanziale.

È il caso, ad esempio, del promotore che ritiene, per valide e motivate ragioni di cambiare lo sperimentatore coordinatore della sperimentazione, attenendosi, pertanto, a quanto previsto dall'art. 4.2.4 del'All.1 del dec. del Min. della Salute del 21 dic. 2007.



## ART. 4 NOTIFICA EVENTI AVVERSI SERI E REAZIONI AVVERSE SERIE

Ai sensi dell'art 2 del decreto legislativo n. 211/2003 si definisce:

" evento avverso" qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto che partecipa ad una sperimentazione, e che non ha necessariamente un rapporto causale con la somministrazione del farmaco .

"reazione avversa" qualsiasi reazione dannosa e indesiderata al farmaco in sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata,

" reazione avversa inattesa", una reazione di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni sul prodotto.

"evento avverso serio e reazione avversa seria , qualsiasi evento avverso o reazione avversa, che, a prescindere dalla dose, ha esito mortale o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita..

Ai sensi dell'art. 16 del DLgs 211/03 il medico sperimentatore responsabile deve notificare immediatamente al promotore qualunque evento avverso serio, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata; alla notifica immediata devono seguire dettagliate relazioni scritte.

Lo sperimentatore deve notificare al promotore anche gli eventi avversi e/o i risultati di analisi anomali ritenuti dal protocollo critici per la valutazione della sicurezza, con le procedure e i tempi previsti nel protocollo.

In caso di decesso notificato di un soggetto lo sperimentatore ne deve dare comunicazione al promotore della sperimentazione, al Comitato Etico e alla Direzione sanitaria del presidio di competenza, fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta.

Il promotore provvede alla registrazione dettagliata di tutti gli eventi avversi notificati dallo sperimentatore. Ai sensi del comma 1 dell'art. 17 del DLgs. 211/03, il promotore registra e notifica al più presto, e comunque entro 7 giorni di calendario dalla conoscenza del caso, al Ministero della Salute e ai Comitati Etici interessati, le sospette reazioni avverse serie inattese, che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione, o mettano in pericolo di vita, comunicando entro successivi otto giorni le informazioni pertinenti, trasmettendole anche alla Direzione Sanitaria del Presidio di competenza.

Ai sensi del comma 2 dello stesso articolo, il promotore deve notificare al più presto, e comunque entro 15 giorni dal giorno in cui ne è venuto a conoscenza per la prima volta,, tutte le altre sospette reazioni avverse serie inattese.

Lo sperimentatore deve comunicare immediatamente al promotore della sperimentazione le reazioni avverse serie.

Il promotore della sperimentazione registra tutte le sospette reazioni avverse serie e deve informare anche gli altri sperimentatori.

Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica il promotore deve fornire al Ministero della Salute, per l'inserimento della banca dati europea, e ai Comitati etici coinvolti, un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie e una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.

## ART. 5 SOSPENSIONE O INTERRUZIONE DEFINITIVA

Ai sensi della circolare 2.11.2006 n. 6 art. 1 lettera b è impegno esplicito dello sponsor ed oggetto di valutazione da parte dei Comitati etici: "Non interrompere la sperimentazione stessa, se non sulla base di una procedura pre-definita di valutazione, esplicitamente concordata, e debitamente documentabile, con il coordinatore scientifico e/o il coordinatore clinico dello studio".

Una sperimentazione clinica autorizzata può essere sospesa o interrotta definitivamente da:

- 1) l'AIFA indipendentemente dal fatto che sia Autorità competente;
- 2) l'ISS nei casi in cui sia Autorità competente;



3) il Direttore generale, responsabile legale della struttura sanitaria.

Pertanto, il Commissario con gli adempimenti di cui all'art. 4.2.9 dell'All. 1 del D.M. della Salute del 21 dic. 2007, su proposta della Direzione sanitaria di presidio, per il tramite della Direzione sanitaria Aziendale, sentito il C.E., previa consultazione delle autorità degli altri centri partecipanti allo studio, e tranne i casi di pericolo immediato, può disporre la revoca temporanea o definitiva dell'autorizzazione alla sperimentazione nel centro, qualora obiettivamente vengano a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione, ovvero abbia informazioni che possano sollevare dubbi sul piano scientifico o sulla sicurezza, disponendo la revoca temporanea o definitiva nel Centro di sperimentazione aziendale.

Il Commissario, adotterà tali misure, tranne i casi di pericolo immediato, dopo avere sentito il Comitato Etico aziendale e previa consultazione delle Autorità degli altri Centri partecipanti allo studio.

La Direzione Generale, tramite gli uffici competenti, informerà L'AIFA dell'adozione di tale provvedimento entro 3 giorni lavorativi.

Il Commissario informerà preventivamente il promotore, di cui chiederà le valutazioni insieme allo sperimentatore, tranne il caso di pericolo immediato, dovrà relazionare fornendo le proprie valutazioni entro 1 settimana; oltre tale termine il Commissario adotterà le proprie decisioni, comunicandole agli altri Comitati etici interessati e alle altre Autorità competenti coinvolte.

Nel caso di mancato riavvio a seguito di una sospensione, il promotore è tenuto a comunicare l'interruzione all'AIFA e ai Comitati etici interessati, utilizzando il modulo di cui all'appendice 12 del D.M. della Salute del 21 dicembre 2007. per la dichiarazione di completamento dello studio.

## ART. 6 INFRAZIONI

Ai sensi dell'art.4.2.10 all.1 del D.M. della salute del 21 dic. 2007, il Commissario-Autorità competente, su segnalazione della Direzione Sanitaria di Presidio, per il tramite della Direzione sanitaria Aziendale, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che il promotore o lo sperimentatore, o chiunque altro coinvolto nella sperimentazione, non ottemperino più agli obblighi loro prescritti, li informa immediatamente esponendo loro il piano d'azione che essi sono tenuti a mettere in atto per rimediare a tali circostanze, secondo quanto previsto dall'art. 12 comma 5 e 6 del DLgs n. 211 del 24/06/2003, adottando misure cautelative, ed informando anche il Comitato etico e il Ministero della salute.

### ART. 7

### DICHIARAZIONE DI CONCLUSIONE DELLO STUDIO DA PARTE DEL PROMOPTORE

Ai sensi dell'art. 10 comma 2 del DLgs 211/03, il promotore dello studio comunica all'AIFA, al Commissario, alle altre Autorità competenti, e ai Comitati Etici interessati, la conclusione dello studio in Italia e nell'ultimo centro partecipante nel mondo, entro 90 giorni dal termine della sperimentazione.

Per conclusione si intende l'ultima visita dell'ultimo paziente, se non diversamente definita dal protocollo; se non sia stato arruolato alcun paziente, coincide con la data in cui il richiedente ha chiuso formalmente l'ultimo centro; se lo studio non è mai iniziato, pur avendo avuto il parere unico da parte del Comitato etico e/o l'autorizzazione dell'AIFA o dell'ISS, coincide con la data della decisione del richiedente di non procedere con lo studio in Italia.

Ai sensi dell'art. 4.3.2 all. 1 del D.M. della salute del 21 dic. 2010, il promotore deve collegarsi al sito dell'Osservatorio compilando la sezione di cui al modello dell'appendice 12 del suddetto decreto, stampare le dichiarazioni di conclusione, che firmate e datate dovrà trasmettere all'AIFA.

Ai sensi dell'art. 10 comma 2 del 211/2003 e dell'art. 4.3.2.1 all.1 del D.M. della Salute del 21 dic.2007., il termine delle comunicazioni ai suddetti destinatari è ridotto a 15 giorni in caso di conclusione anticipata o interruzione dello studio, di cui il promotore deve fornire le dovute motivazioni.

La notifica scritta deve avvenire tramite la compilazione nell'Osservatorio del modulo riportato in facsimile nell'Appendice 12.

Il promotore dovrà inviare a dette strutture e agli sperimentatori coinvolti una lettera che riporti le specifiche del protocollo, del codice assegnato dal promotore, del numero EudraCT ed una breve



spiegazione sulla decisione adottata e le indicazioni del caso per i trattamenti necessari per la tutela della salute dei pazienti coinvolti nell'interruzione della sperimentazione.

Alla fine dello studio, anche se interrotto in anticipo per qualsiasi voglia causa, il promotore dovrà fornire allo sperimentatore e al Comitato Etico i risultati complessivi della ricerca, anche se questi siano risultati negativi o non rilevanti.

In conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica il promotore dovrà fornire, nella specifica sezione "Risultati" dell'Osservatorio, una sintesi dei dati della sperimentazione, non appena questi saranno disponibili, e comunque entro dodici mesi dalla conclusione dello studio nel mondo, cioè dall'ultima visita dell'ultimo paziente arruolato il tutti i Paesi partecipanti, sia europei che extraeuropei.

Ai sensi dell'art. 6 dell'allegato 1 del D. del Min. della Salute del 21.12.2007, il promotore, entro 30 giorni, comunica all'Osservatorio, a seguito dell'ultima visita dell'ultimo paziente, la conclusione della sperimentazione nel singolo centro, qualora la stessa non sia diversamente definita dal protocollo, utilizzando la scheda telematica, di cui all'Appendice 11 del suddetto decreto.

Il promotore è tenuto anche a comunicare, per via telematica, tramite l'Osservatorio, l'apertura di ogni centro clinico entro 30 giorni, vedi Appendice10 dello stesso decreto.

## Art. 8 SOSPENSIONE TEMPORANEA

Ai sensi dell'art. 4.3.2.2 all.1 del dec Ministero della Salute del 21 dic 2007 il promotore che sospende temporaneamente una sperimentazione per gravi ragioni, ad esempio per problemi di sicurezza o mancanza di efficacia, deve darne comunicazione al Direttore generale ,alle altre Autorità competenti, ai Comitati etici e ovviamente agli sperimentatori interessati, al più presto e comunque entro 15 giorni a decorrere da quando la sperimentazione viene temporaneamente sospesa, utilizzando il modulo riportato in fac-simile nell'Appendice 9, come per gli emendamenti sostanziali.

Il promotore dovrà fornire anche le indicazioni per i trattamenti necessari per la tutela della salute dei pazienti coinvolti nella sospensione della sperimentazione.

Il promotore deve inoltre attenersi agli adempimenti prescritti nel medesimo articolo, anche al fine di dare nuovamente avvio alla sperimentazione, ovvero al fine di concluderla definitivamente.

### Art. 9 FOLLOW UP

Ai sensi dell'art. 4.3.2.4 all'1 del dec. Ministero della Salute del 21 Dic. 2007 nel caso in cui, dopo la conclusione dello studio subentri un nuovo evento, in grado di modificare l'analisi rischio/beneficio della sperimentazione e di avere un impatto sui partecipanti allo studio, il promotore deve notificarlo all'AIFA e ai Comitati etici coinvolti nella sperimentazione, e prevedere un piano d'azione.

## ART. 10 MODALITA' DI RICHIESTA DI AUTORIZZAZIONE

Le richieste di autorizzazione, corredate dalla documentazione prescritta dalla vigente normativa, dovranno essere indirizzate da parte del promotore o di un suo delegato all'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Civico, Di Cristina, Benfratelli - Piazza Nicola Leotta n. 4 - 90127 Palermo.

Qualora la richiesta pervenga a firma di un'organizzazione di ricerca a contratto, cosiddetta "CRO", collaboratore esterno del promotore, a tale richiesta si dovrà allegare la delega del promotore a presentare la domanda in sua vece.

Le richieste di autorizzazione di studi, richieste per proprio conto, dal personale dipendente dell'ARNAS, devono essere sottoscritte sia dal Direttore dell'U.O. interessata, che dal Responsabile dello studio, qualora non coincidano.

Dovranno pervenire:



- n. 4 copie cartacee distinte, di tutta la documentazione completa, <u>ordinata e suddivisa secondo</u> <u>l'elencazione acclusa alla richiesta:</u>
- n. 4 copie complete su supporto informatico;
- un fascicolo contenente:
  - \* n. 1 copia della lettera di intenti;
  - \* n. 1 copia della sinossi;
  - \* n. 1 copia della Nota Informativa e del modulo per il Consenso Informato;
  - \* n. 1 copia della documentazione assicurativa;
- n. 1 copia cartacea completa, da trasmettere allo sperimentatore.

La suddetta documentazione sarà valutata dal Comitato Etico PA2, per l'emissione del relativo parere di competenza.

Sarà cura del Referente Aziendale del Comitato Etico Pa2 trasmettere al Responsabile del Servizio di Internazionalizzazione e Ricerca Sanitaria (SIRS) 1 copia completa per quanto di competenza;

Successivamente all'emissione del parere unico, o all'accettazione o rifiuto del parere del Comitato Etico del centro coordinatore, ovvero a seguito dell'emanazione degli altri provvedimenti di Sua competenza, il Referente Aziendale del Comitato Etico Pa2 trasmetterà copia della documentazione, corredata dal relativo verbale, all'U.O.S. Convenzioni e Gestioni Assicurative per la predisposizione dei successivi provvedimenti . Gli atti autorizzativi, adottati dal Commissario, saranno trasmessi dall'U.O.S. Convenzioni e Gestioni

Assicurative allo sperimentatore principale, al promotore, al SIRS, al Referente Aziendale del Comitato Etico Pa 2, al Servizio di Farmacia, alla Direzione Sanitaria del Presidio di competenza, all' U.O.C. Economico Finanziario e all'U.O.C. Risorse Umane, per quanto di competenza.

Lo sperimentatore principale trasmetterà al SIRS, al Referente Aziendale del Comitato Etico Pa 2, al Servizio di Farmacia, alla Direzione Sanitaria del Presidio di competenza, all'U.O.S Convenzioni e Gestioni Assicurative e all'U.O.C. Economico Finanziaria e all'U.O.C. Risorse Umane la comunicazione di effettivo inizio dello studio, l'eventuale sospensione od interruzione, e la fine dello stesso, ed inoltre trasmetterà al SIRS, al Referente Aziendale del Comitato etico Pa 2, e alla Direzione Sanitaria di Presidio di competenza, anche i risultati dello studio e una relazione annuale, nel caso di studi di lunga durata.

Il promotore della sperimentazione ha facoltà di ritirare la richiesta di autorizzazione prima che essa sia stata espressa, ed in tal caso le eventuali tariffe versate non saranno restituite.

## Art. 11 DOCUMENTAZIONE DEGLI STUDI INTERVENTISTICI SPONSORIZZATI

Da presentare a cura del promotore ai sensi del D.M. della Salute del 21 dicembre 2007 e del DLgs 211/03

Lettera di trasmissione della richiesta di autorizzazione che riporti il numero EudraCT, il codice di protocollo assegnato dal Promotore, il titolo dello studio e ogni altra informazione ritenuta rilevante;

- Lettera di intenti contenente, tra l'altro, la proposta economica del promotore,
- Pagina di copertina contenente il numero EudraCT, per l'identificazione del protocollo, stampata dall' OsSC,
- Modulo di domanda (CTA Form) stampato dall' OsSC;
- Protocollo originale, con data e numero di versione, firmato dal promotore, e controfirmato dallo Sperimentatore principale .
- Sinossi in italiano.
- Copia della ricevuta del versamento effettuato a mezzo bonifico bancario a favore del Comitato di Bioetica dell' Azienda di Rilievo e di Alta Specializzazione Ospedale
  - Civico G. Di Cristina -Benfratelli di Palermo.
  - (Si sottolinea l'obbligo di specificare sempre la causale del versamento con i riferimenti della sperimentazione)
- Parere unico emesso dal Comitato Etico del centro coordinatore, e relativa richiesta di accettazione ,con lista di controllo Ib dell'appendice 5 del decreto del Ministero della salute 21 dicembre 2007;



- Richiesta e relativa modulistica come da D.M. Salute 21.12.2007, nel caso in cui il Comitato debba esprimere Parere Unico, con la lista I/a di controllo della suddetta appendice 5;
- Elenco dei centri partecipanti allo studio;
- Nota informativa per il paziente;
- Modulo per il Consenso informato.
- Informativa e consenso al trattamento dei dati
- Lettera per il medico curante.
- Card protezione paziente
- Scheda raccolta dati.
- Informazioni relative all'IMP (Investigational Medical Product) come di seguito indicato:
  - Dossier per lo sperimentatore IB.
  - Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico, se non già compresi nell'IB.
  - Analisi rischio/beneficio, se non già compresa nell'IB.

Nel caso in cui il Comitato debba esprimere Parere Unico, le suddette informazioni dovranno essere contenute nei documenti appresso indicati:

- 1. Dossier per lo sperimentatore (IB)-
- Dossier del medicinale sperimentale (IMPD)
- dati di qualità
- dati non clinici di farmacologia e tossicologia
- precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico
- analisi rischio/beneficio assoluto
- 3. IMPD semplificato nei casi previsti:
- Bozza del contratto di sperimentazione.
- Polizza assicurativa integrale e relativa certificazione aggiornata in lingua italiana attestante espressamente che la copertura assicurativa opera per l'attività di sperimentazione clinica in esame; la durata della copertura, la previsione di tacito rinnovo del contratto o meno, i massimali previsti.
- Certificato assicurativo, come da modello standard allegato al Dec. 14 luglio 2009 del Ministero Lavoro Salute e Politiche sociali, per le sperimentazioni la cui richiesta per il parere unico al Comitato etico competente, sia presentata dopo il 14 marzo 2010, data di entrata in vigore dello stesso.
- Indicazione di eventuali somme e di indennizzi da corrispondere ai volontari sani.
- Delega del promotore ad eventuale CRO.
- Curriculum dello sperimentatore principale.
- Dichiarazione dello sperimentazione principale attestante: a) la propria disponibilità a condurre la sperimentazione proposta; b) il nome e la qualifica del personale coinvolto nella sperimentazione con i relativi incarichi; c) l'adeguata istruzione, formazione ed esperienza necessarie per la conduzione dello studio; informazioni sul personale ausiliario; d) l'idoneità dei locali e delle attrezzature utilizzati.

Qualora lo sperimentatore principale fosse soggetto diverso dal Responsabile dell'Unità Operativa interessata, la suddetta dichiarazione dovrà essere vistata anche da quest'ultimo.

Dichiarazione sul conflitto di interessi (vedi come modello di riferimento l'appendice 15 del Ministero della salute del 21 dicembre 2007)

### Art. 12

#### STUDI NO-PROFIT SENZA SCOPO DI LUCRO

Ai sensi del D.M. della Salute del 17/12/2004

Ai sensi del D.M. della Salute del 17/12/2004 nell'ambito delle attività del Servizio sanitario nazionale si possono condurre sperimentazioni cliniche no profit, senza fini industriali, ma finalizzate al miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, e riconosciute a tal fine rilevanti dal Comitato etico competente.

I requisiti sono previsti dall'art. 1 comma 2 lettera a, b, c, d ed e, del suddetto D.M. della Salute.



Pertanto, il promotore potrà essere una struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro, o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico, o persona dipendente da queste strutture, nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, quali i dirigenti medico/sanitari dipendenti di questa Azienda, nonché quelli appartenenti ad una Unità Operativa di questa Azienda a Direzione universitaria convenzionata, ai sensi dell'art. 39 della legge 23 dicembre 1978 n.833.

Ai sensi dell'art. 2 commi 2 e 3, le eventuali spese aggiuntive, comprese quelle per il farmaco, qualora non coperte da fondi di ricerca ad hoc, possono gravare nei limiti delle risorse finanziarie dell'Azienda su un fondo che potrà essere composto da finanziamenti afferenti all'Azienda, compresi quelli provenienti dai contratti stipulati con l'Aziende farmaceutiche per gli studi sponsorizzati, nonché da parte dei fondi provenienti dalle tariffe a carico delle Società promotrici, per il rilascio del parere unico del Comitato Etico Pa 2, o per l'accettazione o il rifiuto di detto parere da parte del Comitato Etico Pa 2, relativamente agli studi di competenza di questa Arnas, e per il rilascio dell'autorizzazione da parte dell'Autorità competente/Commissario.

Ai sensi dell'art. 2 comma 5, i promotori degli studi no-profit sono esonerati dal pagamento della tariffa per il rilascio del parere unico da parte del Comitato Etico Pa2, ovvero per l'accettazione o il rifiuto da parte dello stesso, del parere unico emesso da altri Comitati Etici.

I promotori delle sperimentazioni cliniche no- profit, dovranno garantire gli adempimenti connessi agli obblighi assicurativi, di cui all'art. 3 del decreto del 14 luglio 2009 del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali.

L'eventuale utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da aziende farmaceutiche o da terzi deve essere comunicato all'atto della richiesta di parere al Comitato Etico Pa 2 e non deve modificare i requisiti e le condizioni di cui all'art.1 del suddetto decreto, né influenzare l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale dello sperimentatore

Ai sensi dell'art. 5 del decreto al personale medico e sanitario che partecipa a tali studi, vengono attribuiti crediti formativi di ECM.

Ai sensi dell'art. 7 comma 2 del decreto, nel caso di studi multicentrici, il promotore unico, di cui all'art.3, che ne individua anche i relativi compiti, trasmette per via telematica all'AIFA e alla Regione la comunicazione dei dati inerenti alle sperimentazioni.

Ai sensi dell'art 3.1 della circolare 2 settembre 2002 n.6, è compito e responsabilità dei Comitati etici verificare (eventualmente richiedendo documentazione supplementare) la effettiva indipendenza dei proponenti, (ricercatori operanti nel Servizio Sanitario Nazionale, ovvero Società Scientifiche e/o Istituti o Associazioni che non hanno fini di lucro), da sponsor industriali, per quanto riguarda l'ideazione e la gestione complessiva delle ricerche e dei loro risultati.

## Art. 13

## DOCUMENTI STUDI INTERVENTISTICI NO-PROFIT

Da presentare a cura del promotore ai sensi del D.M. della Salute del 21 dicembre 2007 e del DLgs 211/2003

- Lettera di trasmissione della richiesta di autorizzazione e lettera di intenti con il numero Eudrac, il codice di protocollo assegnato dal promotore, il titolo dello studio ed ogni informazione ritenuta rilevante;
- Pagina di copertina contenente il numero Eudract per l'identificazione del protocollo, stampata dall'OcSC;
- Modulo di domanda (CTA Form) stampato dall'OsSC come da appendice 5 del decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007;
- Protocollo originale con data e numero di versione, firmato dal promotore e controfirmato dal Sperimentatore principale, a cura dell'ufficio di Segreteria,
- Sinossi in italiano;
- Parere unico emesso dal Comitato Etico del centro coordinatore e relativa richiesta di accettazione con la lista di controllo Ib dell'appendice 5 del suddetto decreto;



- Richiesta e relativa modulistica come da D.M. Salute 21 dicembre 2007, nel caso in cui il Comitato Pa 2 debba esprimere Parere Unico con la lista di controllo I.a dello stesso decreto
- Elenco dei centri partecipanti allo studio
- Nota informativa per il paziente
- Modulo per il Consenso informato
- Informativa e modulo di consenso per il trattamento dei dati
- Lettera per il medico curante.
- Card protezione paziente
- Scheda raccolta dati.
- Informazioni relative all'IMP (investigational Medical Product) come di seguito indicato:
  - dossier per lo sperimentatore (IB);
  - precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico, se non già compresi nell'IB;
  - analisi rischio/beneficio, se non già compresa nell'IB.

Nel caso in cui il Comitato debba esprimere Parere Unico, le suddette informazioni dovranno essere contenute nei documenti appresso indicati:

- 1. Dossier per lo sperimentatore (IB).
- 2. Dossier del medicinale sperimentale (IMPD)
- dati di qualità
- dati non cimici di farmacologia e tossicologia
- precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico
- analisi rischio/beneficio assoluto
- 3. IMPD semplificato nei casi previsti
- Bozza del Contratto di sperimentazione.
- Copertura assicurativa, secondo gli adempimenti previsti dal Dec. del 14 luglio 2009 del Ministero Lavoro Salute e Politiche sociali .
- Delega del promotore ad eventuale CRO
- Curriculum dello sperimentatore principale;
- Dichiarazione dello sperimentazione principale attestante: la propria disponibilità a condurre la sperimentazione proposta; il nome e la qualifica del personale coinvolto nella sperimentazione con i relativi incarichi; l'adeguata istruzione, formazione ed esperienza necessarie per la conduzione dello studio; 1' idoneità dei locali e delle attrezzature utilizzati.
- Dichiarazione sul conflitto di interesse, (vedi il modello di riferimento l'appendice 15 del decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007)
- Qualora lo sperimentatore principale fosse soggetto diverso dal Responsabile dell'unità operativa interessata, la suddetta dichiarazione dovrà essere vistata anche da quest'ultimo;
- Dichiarazione sugli studi no-profit, come da modulo che segue.

### Art. 14 STUDI OSSERVAZIONALI

Questa tipologia di studio è regolata dalla circolare n.6 del 2/9/2006 e dalle linee guida di cui alla determinazione dell'AIFA 20 marzo 2008.

Si definisce osservazionale uno studio interventistico di un farmaco, che soddisfa le seguenti condizioni:

- Il farmaco deve essere prescritto nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
- La prescrizione del farmaco in esame deve essere parte della normale pratica clinica;
- La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto deve essere del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio (ove applicabile);
- L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, e le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente.



Ai sensi dell' art. 2.5 della suddetta circolare nessun costo aggiuntivo sostenuto per la conduzione e la gestione degli studi osservazionali deve gravare sui fondi del S.S.N.

Ai sensi delle suddette linee guida

- 1. Il protocollo deve specificare il tipo di studio osservazionale e quant'altro previsto dal paragrafo 2.
- 2. Modifiche sostanziale al protocollo dovranno essere comunicate al C. E..
- 3. I compensi per gli operatori devono essere notificati con la documentazione, al Comitato Etico, che per la loro congruità dovrà valutare l'effettivo impegno, considerando comunque che il valore non dovrà essere tale da influenzare l'operato del sanitario coinvolto.
- 4. Data la natura osservazionale degli studi proposti, non sono necessarie polizze assicurative aggiuntive rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica.
- 5. In fase di presentazione dello studio deve essere esplicito e scritto l'impegno da parte del proponente alla stesura di un rapporto finale e a rendere pubblici i risultati al termine dello studio.
- 6. Per gli studi di coorte prospettici, di cui all'art.10 delle linee guida, (vedi tipologia di studi osservazionali Tabella 1), nei quali i soggetti sono inclusi nello studio in base all'assunzione di un determinato farmaco (o di una combinazione approvata di essi) e seguiti nel tempo per la valutazione degli esiti, deve essere sempre richiesta la formale approvazione al Comitato etico.
- 7. L'art.10 delle linee guida regola anche le procedure di richiesta del parere unico del Comitato etico del Centro coordinatore e del parere degli altri Comitati Etici, degli studi multicentrici.
- 8. Per quanto concerne le altre tipologie di studi osservazionali , riportati anche nella Tabella 1, sarà sufficiente, da parte del proponente, la notifica ai Comitati etici dei centri partecipanti, salvo la facoltà del Comitato etico di valutare, comunque, tutti gli aspetti degli studi, anche solo notificati, segnalando eventuali incongruità rispetto alle dichiarazioni del promotore.

Indipendentemente dalla tipologia dello studio, valgono per tutti gli studi osservazionali i principi generali e le regole vigenti che riguardano il trattamento dei dati personali.

## Art. 15 DOCUMENTAZIONE STUDI OSSERVAZIONALI

- Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio, come da appendice 1 della determinazione dell'Aifa del 20 marzo 2008
- Protocollo
- Elenco delle informazioni che si vogliono raccogliere
- Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi
- Lista dei centri partecipanti e relativi responsabili (nell'ipotesi di studi multicentrici);
- Eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio (e relativa copertura);
- Identificazione delle fonti di finanziamento;
- Nota informativa al soggetto e modulo di consenso al trattamento dei dati personali (nel caso di studi che prevedano un rapporto diretto con il soggetto);
- Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni;
- Proposta di convenzione con riferimento particolare agli aspetti finanziari (se previsto);
- Eventuali compensi previsti per il responsabile dello studio nonché per gli sperimentatori coinvolti (tali compensi afferiranno all'Azienda che li destinerà secondo regolamento);
- Lettera informativa al medico curante (ove applicabile).

Vedi anche la tavola riassuntiva della documentazione contenuta nelle linee guida di cui alla determinazione citata.



#### Art. 16

#### STUDI CON I DISPOSITIVI MEDICI

Ai sensi del decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 20005

Ai sensi dell'Art.2 del decreto del ministero della Salute del 2 agosto 2005 il fabbricante del dispositivo o il suo mandatario stabilito nella Comunità europea, eventualmente avvalendosi di procuratore speciale, informa il Ministero della salute delle indagini cliniche previste dalle disposizioni di legge richiamate all'art.1 del decreto, mediante notifica.

Ai sensi dell'art.4 del decreto, a tale notifica, tra l'altro, deve essere allegata la copia del parere espresso dal Comitato etico competente, comprensivo degli aspetti che hanno formato oggetto di parere.

Ai sensi dell'art.1 comma 2 del decreto la notifica al Ministero non è richiesta qualora l'indagine clinica sia svolta con dispositivi recanti la marcatura CE, non modificati in alcuna parte e sperimentati nella stessa indicazione d'uso presa in considerazione nelle procedure di valutazione di conformità seguite ai fini dell'apposizione di tale marcatura.

Inoltre l'art.3 comma 1 del decreto prevede alle:

- lett. f, tra l'altro, che l'indagine clinica sarà condotta solo dopo l'approvazione del C.E. competente del protocollo sperimentale, del testo del consenso informato e della documentazione prevista dalle norme predette nello stesso;
- lett. I, che nel corso dell'indagine saranno registrati e tempestivamente segnalati al Ministero della salute e al comitato etico competente gli eventi e le circostanze sfavorevoli ai quali fanno riferimento l'allegato 7 del DLgs 14 dicembre 1992 n. 507 e l'allegato X del decreto Lgs 24 febbraio 1997 n. 46;
- lett. m, che tutti gli oneri finanziari relativi all'indagine clinica sono assunti dal fabbricante e non gravano né sul Servizio sanitario nazionale né sui pazienti;
- lett. n, che deve essere stipulata idonea copertura assicurativa per i soggetti in studio sottoposta alla valutazione del C.E. competente;
- lett. o, che al Ministero della Salute e ai Comitati .Etici competenti sarà inviato il rapporto finale predisposto dallo sperimentatore al termine dell'indagine clinica, comprendente una valutazione clinica di tutti i dati ottenuti nel corso della stessa redatta ai sensi della norma EN ISO 14155-1:2003 e successivi aggiornamenti.

Gli emendamenti al protocollo clinico sono regolati dall'art. 5 del decreto di che trattasi.

Anche per i dispositivi medici valgono i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento del Comitato Etico per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, come da art 11 del decreto 12 maggio 2006.

#### Art. 17

#### **DOCUMENTAZIONE PER GLI STUDI CON I DISPOSITIVI MEDICI**

Ai sensi del dec. Ministero della Salute del 2 agosto 2005

- Lettera di intenti con eventuale proposta economica del committente con allegata copia di bonifico bancario;
- Modello riassuntivo per la richiesta di valutazione delle indagini cliniche con dispositivi medici, allegato al DM agosto 2005.
- Parere unico positivo del Comitato Etico del Centro Coordinatore e eventuali pareri già espressi da altri C.E.
- Protocollo clinico datato e firmato dal fabbricante e dello sperimentatore principale, in caso di indagine monocentrica, o dallo sperimentatore coordinatore in caso di indagine multicentrica, e redatto secondo la linee guida ICH/GCP, per le parti applicabili, la norma UNI EN ISO 14155-2-2004 e successivi aggiornamenti, o altre analoghe norme riconosciute a livello internazionale da citare nel rapporto.



- Clinical Investigator's Brochure aggiornata, con la specificazione delle norme seguite per la sua redazione (linee guida ICH/GCP, norma EN ISO 14155-1:2003 e successivi aggiornamenti, o altre analoghe norme riconosciute a livello internazionale, da citare nel documento);
- Documentazione relativa all'analisi dei rischi, con la specificazione delle norme seguite per la sua redazione (UNI CEI EN ISO 14971:2004 e successivi aggiornamenti, o altre analoghe norme riconosciute a livello internazionale da citare nei documenti);
- Istruzioni per lo sperimentatore sull'uso del dispositivo, redatte in lingua italiana e comprendenti, se del caso, le informazioni indicate al punto 13.6 dell'allegato I al decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46, o al punto 15 dell'allegato 1 al decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507;
- Raccolta della letteratura scientifica relativa all'utilizzazione prevista del dispositivo, nonchè una valutazione critica della stessa, firmata dal responsabile scientifico del fabbricante;
- Sinossi in italiano;
- Modello di consenso informato + Modello dell'informazione al paziente;
- Modello di lettera dell'informazione al medico di famiglia;
- Assicurazione in copia conforme all'originale;
- Elenco di altri centri partecipanti allo studio;
- Documento da cui risulti che il mandatario e' stato espressamente designato ad agire in nome e per conto del fabbricante;
- Procura che conferisce all'eventuale procuratore speciale il potere di presentare la notifica in nome o per conto del fabbricante.
- Alla notifica deve essere, inoltre, accluso il modello allegato al presente decreto, riassuntivo della documentazione presentata per la conduzione delle indagini cliniche con dispositivi medici, correttamente compilato, sottoscritto e riprodotto anche su supporto informatico;
- Per gli studi con dispositivi medici già in commercio, sperimentati secondo le indicazioni approvati, occorre allegare il certificato della marcatura CE;
- Curriculum Formativo e Professionale del Responsabile della Sperimentazione datato e firmato;
- Dichiarazione del Responsabile della Sperimentazione di accettazione della conduzione dello Studio;
- Dichiarazione del Responsabile della Sperimentazione e del Centro dove lo studio verrà condotto dell'idoneità dei locali, del personale e delle attrezzature destinate alla Studio;
- Nel caso sia previsto il comodato d'uso di una qualsiasi attrezzatura copia del manuale d'istruzione e manutenzione
- Ogni altro documento che si rendesse obbligatorio in base alla Normativa nazionale e/o Regionale in materia.

#### Art. 18

# USO TERAPEUTICO DI MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA GIÀ USO COMPASSIONEVOLE

Il decreto del Ministero della Salute dell'8 maggio 2003, così come modificato dal decreto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali del 7 novembre 2008, prende atto che vengono proposti studi nazionali ed internazionali, definiti "expanded access" ovvero "protocolli di accesso allargato", per assicurare al paziente l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali, quando non esista valida alternativa terapeutica, e ne stabilisce le relative procedure.

I medici dell'Azienda, ai sensi del suddetto decreto, devono richiedere l'autorizzazione al Comitato etico Pa2 prima dell'uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, e semprecché non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita (vedi l'art.1 del decreto).

Affinché tale autorizzazione venga rilasciata occorre che:



- 1. il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza, o, di studi clinici già conclusi di fase seconda, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita;
- 2. i dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera a) siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.

Il farmaco sarà fornito gratuitamente dalla impresa produttrice, che continuerà a fornirlo anche successivamente all'immissione in commercio, fino a quando il suo utilizzo sarà necessario per il paziente, e ciò al fine di non interrompere la terapia.

Il protocollo sarà sottoposto all'approvazione del Comitato etico pa2 dal medico richiedente, che può operare anche in procedura d'urgenza, accompagnato da una nota di assunzione di responsabilità del trattamento del protocollo, da parte dello stesso (art. 2 lett. A)

Il protocollo deve essere notificato dal medico richiedente, contestualmente, al Comitato Etico Pa2 e al Ministero della Salute- Direzione Generale valutazione medicinali e farmaco vigilanza – Ufficio sperimentazione clinica, i cui uffici possono formulare un eventuale giudizio sospensivo della procedura (art. 2 lett. b).

Il Comitato Etico Pa2 comunicherà al Ministero della salute il proprio parere favorevole a tale richiesta.

Il Referente Aziendale del Comitato etico Pa2 trasmetterà il verbale di autorizzazione, e la pertinente documentazione alla Direzione Sanitaria Aziendale, per i successivi provvedimenti di competenza.

#### Art. 19

# DOCUMENTAZIONE DA PRESENTARE PER LE RICHIESTE DI USO TERAPEUTICO DI MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA A USO COMPASSIONEVOLE

ex D.M. Salute 8 maggio 2003

Richiesta di autorizzazione contente:

- 1. motivazione della stessa: inesistenza di valida alternativa al trattamento della patologia grave, o di malattia rara o pericolo di vita per il paziente;
- 2. attestazione della sussistenza delle seguenti condizioni:
  - a) il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione
  - terapeutica, di <u>studi</u> clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase III, o in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II;
  - b) i dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera a) siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto;
- assunzione di responsabilità del trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente;
- precisazione dell'esistenza di AIC del farmaco in altri paesi o di eventuali altre forme di autorizzazione rilasciate da altri organismi (es. EMEA, FDA, ecc.);
- dichiarazione della fornitura del farmaco a titolo gratuito da parte dell'impresa produttrice, comprensiva di:
  - certificazione di produzione del medicinale secondo GMP, in accordo a quanto previsto dall'art.2 c.1 lett.a del DM 7/11/2008, pubblicato in G.U. n.80 del 6/4/2009, che richiama ai fini della produzione e dell'importazione di medicinali sperimentali i requisiti di qualità richiesti ai sensi dell'art. 13 del D.L.vo n.211/2003 e dal Capo III del D.L.vo n.200 del 6/11/2007;
  - descrizione dell'intero processo con indicazione dell'officina di produzione e dell'officina di importazione in Europa del medicinale sperimentale, con specifica del Paese di importazione, e relative certificazioni di qualità;
- 6. modulo di richiesta di importazione del farmaco per uso compassionevole;
- protocollo con i requisiti di cui all'art. 4 del Decreto del Min. della Salute dell'8 maggio2003, e che dovrà essere notificato dal medico richiedente contestualmente, al Comitato etico anche al Ministero



della salute – Direzione generale valutazione medicinali e farmacovigilanza- Ufficio sperimentazione clinica.

- 8. documentazione tecnica per la valutazione dei dati relativi alla efficacia e alla tollerabilità del farmaco;
- 9. nota informativa e modulo per il Consenso Informato;
- 10. scheda raccolta dati;
- 11. eventuale lettera per il medico curante.

## Art. 20 FARMACIA

Ai sensi dell'art. 20 del DLgs 211/2003 i medicinali sperimentali ed eventualmente i dispositivi usati per somministrarli sono forniti gratuitamente dal promotore della sperimentazione", nessun costo aggiuntivo per la conduzione o gestione delle sperimentazioni, di cui allo stesso decreto, deve gravare sulla finanza pubblica.

Infatti, allo sponsor spettano tutti gli oneri connessi con la fornitura di farmaci da sperimentare per tutta la durata della ricerca e per tutti i pazienti arruolati, ivi compresa la fornitura del placebo e/o farmaci di controllo opportunamente preparati ed etichettati, in modo da assicurare, quando prevista, la cecità della sperimentazione, nonché gli oneri per il ritiro tempestivo dei prodotti non utilizzati alla fine della sperimentazione.

È espressamente vietata la consegna di farmaci in confezione "campione gratuito".

Tutti i farmaci destinati alla sperimentazione dovranno essere fatti pervenire dallo sponsor, a norma di legge (DM 23/11/82 art. 7 e DM 27/4/92 punto 2.5 lettera j) esclusivamente presso l'U.O. di Farmacia del presidio competente, con regolare documento di trasporto (DDT), riportante la descrizione dei prodotti , la quantità, il lotto di preparazione, la data di scadenza, il riferimento al protocollo di sperimentazione, il reparto cui sono destinati ed il nome del responsabile della sperimentazione, nonché eventuali certificati di analisi.

Il Servizio di Farmacia del presidio di competenza provvederà alla loro registrazione, al controllo, all'appropriata conservazione e distribuzione allo sperimentatore responsabile, che ne risulterà da quel momento consegnatario.

Di tali prodotti lo sperimentatore responsabile consegnatario curerà la tenuta di un registro di carico e scarico costantemente aggiornato, e sarà responsabile del controllo e del corretto utilizzo dei prodotti, che non potranno assolutamente essere utilizzati al di fuori del protocollo sperimentale.

I prodotti consegnati al reparto devono essere conservati sotto la diretta responsabilità dello sperimentatore principale e separatamente da altri prodotti presenti in reparto stesso.

Per quanto applicabile si rimanda agli artt. 4.6, 5.13 e 5.14 del Decreto Ministeriale n. 162 del 15/07/1997.

Tutti i farmaci residuati al termine della ricerca o che nel corso della stessa dovessero scadere, dovranno essere restituiti dallo sperimentatore responsabile alla Farmacia, cui è posto l'onere di richiederne allo Sponsor il tempestivo ritiro, da effettuarsi non oltre 30 giorni dalla richiesta.

Alla fine dello studio deve essere possibile verificare la corrispondenza tra documenti di consegna e documenti attestanti l'utilizzazione e la restituzione del materiale inutilizzato, al fine di accertare eventuali discrepanze.

I certificati di conservazione e restituzione devono essere firmati.

Riguardo agli studi no-profit il Servizio di Farmacia fornirà esclusivamente i farmaci muniti di AIC, di tipo "A", compresi nel Prontuario Ospedaliero Aziendale.

Alla U.O.C di Farmacia sarà trasmessa dagli uffici competenti la convenzione approvata dalla relativa delibera autorizzativa dello studio, e sarà cura dello sperimentatore principale inviare alla stessa Unità operativa la comunicazione di effettivo inizio dello studio, l' eventuale sospensione od interruzione, e la conclusione dello stesso.



L'U.O.C di Farmacia di questa Azienda, in quanto operante in struttura ospedaliera pubblica, è autorizzata, giusta art. 15 del dec. leg.vo n. 200 del 6/11/2007, alla produzione di medicinali sperimentali, con i presupposti ed i limiti ivi previsti.

Ai sensi del comma 1 lettera "e" del suddetto decreto leg.vo, il Commissario, rappresentante legale dell'Azienda, a seguitò di comunicazione del direttore dell'U.O. di Farmacia, trasmette all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti, di cui allo stesso comma 1, almeno 60 giorni prima dell'avvio di tale produzione.

L'U.O.C di Medicina Nucleare del Dipartimento Oncologico di questa Azienda, in quanto operante in struttura ospedaliera pubblica, allorquando saranno implementate le condizioni logistiche e strumentali per realizzazione di un laboratorio per la preparazione di radiofarmaci per medicina nucleare, è autorizzata alla produzione di radiofarmaci sperimentali, giusta art.16 del decreto leg.vo n. 200 del 6/11/2007, con i presupposti ed i limiti ivi previsti .

Il Commissario, rappresentante legale dell'Azienda, ai sensi del comma 1 lettera "f" dello stesso dec. leg.vo, a seguito di comunicazione del direttore dell'U.O.C. di Medicina Nucleare, trasmette all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti, di cui allo stesso comma 1, almeno 60 giorni prima dell'avvio di tale produzione.

## Art. 21 DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO

È compito della Direzione sanitaria de Presidio competente effettuare controlli sulla sperimentazione, richiedendo allo sperimentatore principale e ai suoi collaboratori, nel rispetto della privacy, in qualsiasi momento, i documenti concernenti l'attività di sperimentazione svolta od in via di svolgimento.

La competente Direzione Sanitaria di Presidio vigila sulla conformità al presente regolamento, e sulla corretta applicazione di quanto prescritto dal protocollo, in qualsiasi fase della ricerca, e qualora obiettivamente vengano a mancare le condizioni della domanda o vi siano dubbi sul piano scientifico o sulla sicurezza, ovvero ci siano infrazioni da parte del promotore o degli sperimentatori, la stessa si attiverà secondo quanto previsto dagli artt. 5 e 6 del presente regolamento.

Alla Direzione Sanitaria del presidio competente sarà trasmessa dagli uffici competenti la convenzione approvata dalla delibera autorizzativa dello studio, e gli emendamenti sostanziali approvati dal Comitato Etico Pa2, a seguito del parere favorevole espresso dallo stesso, e sarà cura dello sperimentatore principale trasmettere la comunicazione di effettivo inizio dello studio, di eventuale sospensione od interruzione, e della conclusione dello stesso, con la relazione finale dei risultati.

Lo sperimentatore principale inoltre comunicherà alla Direzione Sanitaria del Presidio competente ogni presunta reazione avversa seria e gli eventi avversi seri, fatti salvi, comunque, gli adempimenti prescritti dalla normativa vigente.

La Direzione Sanitaria del presidio competente, qualora evidenzi la mancata osservanza del presente regolamento, oltre a quanto sopra previsto, informerà di ciò la Direzione Sanitaria Aziendale,che ne darà comunicazione alla Direzione Generale per l'adozione degli opportuni provvedimenti, quale la revoca dell'autorizzazione alla sperimentazione, ed eventuali deferimenti alla Commissione di disciplina e all'Ordine dei medici chirurghi ed odontoiatri, per quanto di competenza.

## ART. 22 ASSICURAZIONE

Ai sensi dell'art 1 comma 3 lett.f del dec, leg.vo 211/2003, il promotore, provvede alla copertura assicurativa della responsabilità civile dello sperimentatore/i, e dello stesso promotore, per i danni causati ai soggetti dall'attività di sperimentazione.

Giusta art. 2 lett. "i" dello stesso decreto, il Comitato Etico Pa2 all'atto di emissione del parere di propria competenza riguardo agli studi, tiene in particolare considerazione le disposizioni in materia di



assicurazione relativamente al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione"

L'art. 3, comma 3 del suddetto decreto legislativo prevede che siano fissati i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Nel decreto del 14 luglio 2009, del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali relativo ai requisiti minimi delle polizze assicurative delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, sono previsti gli adempimenti connessi agli obblighi assicurativi a carico dei promotori delle sperimentazioni cliniche , anche no-profit.

## ART. 23 ASPETTI FINANZIARI

Gli accordi economici tra lo Sponsor e l'Azienda sono regolati da una convenzione sottoscritta dalle parti. Come previsto, sia dall'art. 20 comma 2 del DLgs 211/03 per gli studi sperimentali, che dall'art. 2.5 della circ. 2 sett. 20002 n.6 per gli studi osservazionali, che dall'art.3 comma 1 lett. m del dec. del Min. della salute del 2 agosto 2005 per le indagini cliniche con i dispositivi medici, nessun costo aggiuntivo per la conduzione e la gestione degli studi deve gravare sulla finanza pubblica.

Pertanto è a carico dello sponsor il contributo finanziario per lo svolgimento della sperimentazione.

Inoltre sono a carico del promotore gli oneri per il funzionamento del Comitato Etico Pa 2, ai sensi del DM Salute del 12/5/06 commi 2 e3, dal quale sono esonerati gli studi no-profit.

Ai sensi dell'art.6 comma 1 del D.M. Sal. del 12/5/0z6, il Comitato Etico verifica che siano coperte da parte del promotore della sperimentazione tutte le spese aggiuntive, le attrezzature ed altro materiale inventariabile necessari per la ricerca e non in possesso dell'Azienda, tutto il materiale di consumo e i medicinali da impiegare nella sperimentazione, compreso il medicinale di confronto o l'eventuale placebo, Ai sensi dell'art. 6.1.2.8 all. 2 del Dec. Min. Salute 21 dic. 2007 è responsabilità del C.E., all'atto dell'emissione del parere sulla sperimentazione, tenere in considerazione la congruità dei compensi agli sperimentatori e delle eventuali indennità dei soggetti (volontari sani) dello studio, come anche da art.1 comma 5 del D.Lgs 211/2003.

L'importo destinato dallo sponsor per lo studio clinico dovrà afferire interamente all'Azienda e sarà ripartito nel seguente modo:

- 1) qualora lo studio sia eseguito al di fuori dell'orario di servizio
- a) 10% a favore dell'Unità Operativa di appartenenza del Responsabile dello studio;
- b) 50% a favore dell'equipe di sperimentazione;
- c) 35% a favore dell'Azienda quale quota spettante proventi;
- d) 5% a favore della U.O.C. Farmacia.

Il 10% a favore della Unità Operativa, potrà essere utilizzata per l'assegnazione di borse di studio finalizzate a ricerca o progetti sanitari, l'acquisto di attrezzature sanitarie o scientifiche, l'aggiornamento professionale degli sperimentatori, l'organizzazione di convegni o congressi, secondo le indicazioni del Responsabile dello studio (vedi Allegato A).

Il 50% a favore dell'equipe di sperimentazione sarà ripartito al personale medico e all'eventuale personale di supporto, su indicazione del Responsabile dello studio, secondo il grado di impegno nella tipologia di attività (vedi Allegato A)..

Nel suddetto caso la conduzione di uno studio, a fronte dei compensi aggiuntivi, è assimilata all'attività libero professionale intramuraria, e come tale dovrà essere svolta al di fuori dell'orario di servizio, con una eccedenza oraria di almeno 2 ore alla settimana, da calcolare per tutto il periodo di durata della sperimentazione.

Tale attività, pertanto, potrà essere svolta solo dai dirigenti medici e sanitari che possono esercitare l'attività libero professionale intramuraria in quanto a rapporto esclusivo, o a tempo non parziale, ed il



personale del comparto che può svolgere attività di supporto all'attività libero professionale intramuraria (es. rapporto di lavoro a tempo non parziale), come da dichiarazione resa dal Responsabile delle studio, acquisita dal Comitato Etico Pa2, preventivamente alla valutazione dello studio stesso.

- 2) qualora l'attività di sperimentazione è da erogarsi necessariamente durante l'orario di servizio, sempre a seguito di dichiarazione del Responsabile che la stessa non comporterà interferenze con gli obblighi istituzionali:
- a) il 10% a favore dell'Unità Operativa di appartenenza del Responsabile dello studio, con il medesimo utilizzo previsto per la quota di cui al punto 1a), su indicazione dello stesso Responsabile (vedi Allegato B).;
- b) l'85% a favore dell'Azienda ,quale quota spettante proventi, in quanto è da assorbire il costo del personale;
  - c) il 5% a favore della U.O.C. Farmacia.

La quota del 5% a favore della U.O.C. di Farmacia, di cui ai punti 1d e2c, per le attività di gestione del farmaco fornito dal promotore, secondo normativa, potrà essere utilizzata così come sopraspecificato per la quota del 10% a favore dell' Unità Operativa, di cui ai punti 1a) e 2a), come da indicazione del Direttore della U.O.C. di Farmacia risultante da apposito modulo (Vedi Allegato C); nel caso di studi osservazionali detta quota sarà assorbita da quella destinata all'Azienda, atteso che viene utilizzato un farmaco già in possesso dell'Azienda per la normale pratica clinica.

Tali importi afferiranno nel conto di bilancio dedicato alle sperimentazioni, per il successivo utilizzo da parte della suddetta Unità Operativa.

Le prestazioni rese durante il normale orario di servizio, per la peculiare attività da svolgere, generano debito orario con obbligo di recupero e certificazione da parte del Responsabile dell'U.O., e il relativo impegno del personale non potrà superare in ogni caso le 11 ore giornaliere, e, comunque, il tetto massimo delle 48 ore settimanali.

Sia che le prestazioni siano rese al di fuori dell'orario di servizio, che durante l'orario di servizio, le modalità di rilevazione informatica della presenza sarà effettuata nel sistema operativo tramite un apposito tasto, corrispondente ad un codice, in analogia all'ALP.

Gli importi destinati agli studi eseguiti al di fuori dell'orario di servizio, transiteranno da uno specifico conto di bilancio dedicato alle sperimentazioni, ai pertinenti fondi di risultato, per la successiva destinazione all'equipe di sperimentazione.

Mentre, nel caso di studi svolti durante l'orario di servizio gli. importi afferiranno nel conto di bilancio dedicato alle sperimentazioni, per il successivo utilizzo da parte dell'Unità Operativa interessata.

Sarà cura del Responsabile dello studio clinico la compilazione di appositi moduli (Allegati A, B, C e D), dai quali risulteranno le modalità di utilizzo della quota a favore dell'Unità Operativa, nei casi di cui ai punti 1a) e 2a), e le modalità di utilizzo della quota a favore dell'equipe di sperimentazione, nel caso di cui al punto 1b), nonché le modalità di utilizzo della quota a favore dell'UOC di Farmacia di cui ai punti 1d e 2c, la previsione di eventuali costi fuori routine, l'indicazione dei nominativi dell'equipe di sperimentazione, compreso il personale di supporto.

Inoltre, come sopra indicato, sono a carico del promotore, oltre la fornitura del farmaco, anche gli eventuali costi aggiuntivi derivanti da indagini strumentali/analisi di laboratorio, non rientranti nella normale gestione clinico-terapeutica, che siano previste, o no, all'atto dell'autorizzazione, se motivate, nonché i reagenti, le attrezzature ed altro materiale inventariabile non in possesso dell'Azienda e necessario per lo studio, il materiale di consumo, così come l'ulteriore compenso derivante dall'incremento dei pazienti arruolati previa comunicazione all'Azienda e al Comitato Etico Pa2.

Il Responsabile dello studio comunicherà al promotore e contestualmente all'U.O.C. Economico Finanziario, gli stati di avanzamento della ricerca e la sua conclusione, nonchè l'importo maturato dall'Azienda,



corrispondente ai soggetti arruolati, insieme a tutti gli elementi conoscitivi per poter emettere la relativa fattura , nei confronti dello sponsor, previa contabilizzazione del ricavo sugli appositi conti economici previsti dal Piano dei conti di contabilità generale aziendale.

Lo sponsor verserà tali somme all'Azienda tramite bonifico, con l'indicazione del protocollo dello studio, l'Unità Operativa interessata ed il nominativo del Responsabile dello stesso, e con la precisazione che trattasi dell'importo a titolo di contributo per l'esecuzione dello studio, al fine di poterlo distinguere dal bonifico per il funzionamento del Comitato etico.

È vietato ogni rapporto diretto fra gli sperimentatori e lo Sponsor per quanto riguarda compensi in denaro o sotto qualsiasi altra forma.

## Art. 24 PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

Il Garante per la protezione dei dati personali, nella deliberazione n.52 del 24 luglio 2008, relativa alle "Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali", ravvisando alcuni aspetti di criticità riguardo al trattamento di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali, ha conseguentemente richiesto l'adozione di elevate cautele, al fine di prevenire rischi specifici per i soggetti coinvolti nello studio, evidenziando, tra l'altro, quanto di seguito riportato:

- le modalità di codifica previste dai promotori a tutela della riservatezza dei soggetti, non sono tali da rendere anonimi i dati oggetto di trattamento;
- la quantità e la tipologia di informazioni (es. iniziali del nome, età, sesso,ecc.) raccolte dallo sperimentatore, come previsto nel protocollo, le modalità di trattamento e le diverse categorie di soggetti che possono accedere ai dati, comportano la possibilità di identificare, seppure indirettamente gli interessati;
- tali informazioni riportate e conservate nei documenti essenziali, sono da ritenere dati personali idonei a rivelare lo stato della salute e quindi dati sensibili, ai sensi dell' art 4 c.1 lett. d del Codice in materia di protezione dei dati personali, di cui al D.Lgs 30 giugno 20003 n.196 e s.m.i.;
- sebbene sia previsto che l'associazione del codice identificativo, assegnato dal centro al nominativo, sia contenuto in una lista nella disponibilità solo del centro stesso, il promotore, tramite i propri collaboratori addetti al monitoraggio (es, per la verifica dell'accuratezza e la completezza dei dati), può venire a conoscenza della identità del paziente, configurando così un trattamento dei dati sensibili soggetti alla disciplina del codice ex art.26, ed ai relativi provvedimenti di autorizzazione del Garante, per la corretta circolazione dei quali, lo sperimentatore, ai sensi dell'art.23 del Codice dovrà acquisire il consenso dell'interessato anche all'utilizzo dei suoi dati, che dovrà essere libero, specifico, scritto ed informato;
- pertanto, ai sensi dell'art 26 del codice, i dati sensibili possono essere oggetto di trattamento solo con il
  consenso scritto dell'interessato e previa autorizzazione del Garante, che ai sensi dell'art. 40 può essere
  un provvedimento di carattere generale per determinate categorie di titolari o di trattamenti,
  corrispondente nello specifico all'autorizzazione del Garante al trattamento dei dati idonei a rivelare lo
  stato di salute e la vita sessuale, e all'autorizzazione del Garante al trattamento dei dati genetici tempo
  per tempo vigenti;
- la trasmissione dei dati dello studio da parte dei centri di sperimentazione ai promotori configura una vera e propria "comunicazione" di dati e un trattamento di dati da parte di terzi, i quali vanno indicati nominativamente e distintamente nell'informativa agli interessati e nel modello di consenso, anche per ciò che riguarda l'esercizio del diritto di accesso e degli altri diritti previsti dagli articoli 7 e 8 del Codice;
- nel caso che il promotore si avvalga di collaboratori esterni, ad esempio per il monitoraggio da parte delle "Organizzazione di Ricerca a Contratto – CRO", ovvero per l'esecuzione di esami di laboratorio analisi, è necessario che questi definisca i relativi ruoli;



- tali soggetti devono essere designati dal promotore, e ricevere idonee istruzioni alle quali attenersi al
  trattamento dei dati della sperimentazioni (vedi gli artt. 29 del codice per il "responsabile" e 30 del
  codice per "l'incaricato"), e devono essere menzionati anche per categoria nell'informativa da fornire agli
  interessati; qualora vengano designati più responsabili, occorre indicare anche gli estremi identificativi di
  almeno uno di essi nonché le modalità per reperire anche on-line il loro elenco aggiornato (art. 13 del
  codice);
- qualora i promotori non possano designare i soggetti esterni in quanto i ruoli svolti da questi non rientrano nelle figure previste dal codice occorre richiedere il consenso specifico ed informato degli interessati, art. 11 comma 1 lett. A del codice;
- analogamente il Titolare- centro di sperimentazione nella persona del Commissario, a seguito di individuazione comunicata dal Responsabile dello studio, nominerà Responsabile del trattamento dei dati personali, eventuali collaboratori esterni alla ricerca;
- l'informativa, sulla quale i pazienti dovranno esprimere il consenso al trattamento dei dati, al fine di
  permettere agli stessi di esprimere una volontà consapevole che i trattamenti effettuati presso il
  promotore, o i suoi collaboratori esterni, anche al di fuori del territorio nazionale, concernono
  informazioni, che seppure codificate sono riconducibili ai medesimi, dovrà contenere indicazioni
  specifiche, relative a:
  - 1) la natura dei dati trattati dal promotore e la circostanza che tali dati vengono trasmessi all'estero;
  - il ruolo effettivamente svolto dal promotore riguardo al trattamento dei dati e le finalità e modalità di quest'ultimo;
  - 3) i soggetti o le categorie di soggetti ai quali i dati possono essere comunicati o che possono venire a conoscenza in qualità di incaricati o di responsabili; vedi anche il modello di riferimento per l'informativa ex art 13 del codice sulla privacy, per il relativo consenso, allegato n.1 delle linee guida, in cui sono previsti: a) i titolari del trattamento e le relative finalità (specificare il nome della struttura ed il nome del promotore); b) la natura dei dati; c) le modalità del trattamento; d) le modalità di esercizio dei diritti ex art.7 del codice; e) la possibilità di interrompere in ogni momento e senza fornire alcuna giustificazione la sua partecipazione allo studio;
- nelle ipotesi in cui lo studio preveda il trattamento di informazioni genetiche, tali elementi devono essere
  integrati da indicazioni chiare in ordine a profili specifici dell'utilizzo di dati genetici e di campioni biologici
  , individuati nella relativa autorizzazione del Garante vigente;
- sarà cura del Responsabile dello studio garantire che il personale coinvolto nelle sperimentazioni cliniche e, in particolare, nei colloqui preliminari volti all'acquisizione del consenso informato, sia in grado di spiegare accuratamente e con completezza agli interessati gli elementi essenziali riguardanti il trattamento dei dati;
- il Comitato Etico Palermo2 dovrà considerare tale aspetto nelle valutazioni relative all'idoneità del medico sperimentatore e dei suoi collaboratori;
- anche riguardo al consenso, occorre che gli interessati esprimano la loro volontà non solo per l'autorizzazione al medico sperimentatore a far esaminare la documentazione in originale da parte del personale interno o esterno del promotore delegato per il monitoraggio, dal Comitato Etico, dalle Autorità Sanitarie competenti, ma anche per l'ulteriore trattamento presso il promotore, e/o i soggetti esterni che lo collaborano, anche all'estero, al fine di un lecito trattamento dei dati;
- una particolare attenzione è necessaria per categorie di soggetti in particolare stato di vulnerabilità, suscettibili a forme di coercizione od influenza tale da ostacolare la libera espressione del loro consenso, quali ad esempio pazienti affetti da malattie incurabili, od appartenenti a gruppi strutturati gerarchicamente, come gli studenti in medicina, i dipendenti di un ospedale o di una società farmaceutica;
- le persone partecipanti alle sperimentazioni cliniche possono esercitare in ogni momento i diritti di cui all'art. 7 del codice, per accedere ai loro dati o chiederne la modifica, rivolgendosi o direttamente al Responsabile del trattamento dei dati, individuato anche per l'esercizio di tali diritti, o per il suo tramite,



al promotore; i suddetti destinatari di tali istanze dovranno fornire un veloce e compiuto riscontro, e le relative comunicazioni dovranno essere effettuate con modalità tali da renderne agevole la comprensione;

- inoltre, atteso che la partecipazione dello studio è su base volontaria, gli interessati possono interrompere in ogni momento la loro partecipazione, senza fornire alcuna giustificazione;
- in questo caso non è più possibile raccogliere ulteriori dati e i campioni biologici eventualmente prelevati e conservati in una forma che consente di identificarli, vanno distrutti;
- resta impregiudicata la possibilità di utilizzare i dati già eventualmente raccolti, per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca;
- nel caso che le informazioni o i campioni biologici dei soggetti vengano trasferiti presso soggetti ubicati in altri paesi anche al di fuori dell'Unione europea o siano comunque accessibili a diverse categorie di soggetti aventi sedi in tali paesi, tali informazioni possono essere trasferite lecitamente in Paesi extra -UE, che non garantiscono un livello adeguato della protezione dei dati personali, soltanto a condizione che i pazienti interessati ne siano stati preventivamente informati e abbiano manifestato per iscritto un consenso specifico, come da art. 43 comma 1 lettera "a" del predetto Codice, ovvero a condizione che vengano adottate garanzie equivalenti indicate nelle stesse Linee guida: ad esempio, per ciò che concerne i trasferimenti di dati verso organizzazioni stabilite negli Stati Uniti d'America, fornisce una adeguata garanzia l'adesione ai principi in materia di riservatezza contenuti nel cosiddetto accordo del Safe Arbor;
- i dati e i campioni biologici delle persone che si sottopongono alle sperimentazioni devono essere conservati per un arco di tempo non superiore a quello necessario per conseguire le finalità per le quali sono stati raccolti e trattati. come da art 11 c.1 lett. e del Codice, e autorizzazioni del Garante vigenti;
- i promotori di uno studio possono utilizzare lecitamente in future attività di studio i dati e i campioni biologici, anche avvalendosi di soggetti esterni, a condizione che gli interessati ne siano stati previamente e adeguatamente informati, e che abbiano prestato per iscritto il consenso specifico e distinto rispetto a quello prestato per lo studio principale;
- riguardo la custodia e sicurezza dei dati, la particolare delicatezza dei dati trattati nella sperimentazione impone l'adozione di specifici accorgimenti tecnici per incrementare il livello di sicurezza degli stessi (art. 31 del codice), senza pregiudizio di ogni altra misura minima, che ciascun titolare del trattamento deve adottare ai sensi del Codice (art. 33 e ss.); ciò, con particolare riferimento alle operazioni di registrazione con strumenti elettronici dei dati delle persone coinvolte nello studio presso il centro di sperimentazione, al loro trasferimento in via telematica verso un unico database presso il promotore o gli altri soggetti che svolgono, per conto di quest'ultimo, la validazione e l'elaborazione statistica dei dati, nonché alla gestione della medesima banca dati;
- pertanto, in relazione a tali operazioni di trattamento, i promotori, le CRO, e il centro di sperimentazione, ognuno per la parte di propria competenza, in relazione al ruolo ricoperto nel trattamento dei dati e alle conseguenti responsabilità, ai fini dell'adozione delle misure di sicurezza, devono adottare quanto previsto alle lettere a, b, c, d, e, del paragrafo 12 delle Linee Guida;
- inoltre in presenza di particolari e comprovate circostanze a carattere etico, metodologico o di impossibilità organizzativa, per le quali è impossibile informare i soggetti, il trattamento può essere effettuato anche senza il loro consenso, purché il programma di ricerca sia stato oggetto del parere favorevole del competente Comitato etico, e venga ottenuta l'autorizzazione del Garante anche con provvedimenti a carattere generale, relativi a determinate categorie di titolari o di trattamenti (artt. 110 tit. VII capo III e 40 tit. VI capo I del Codice); come nel caso di alcuni studi retrospettivi, in cui il tempo trascorso dal momento in cui i dati da analizzare sono stati raccolti, l'entità del campione da selezionare e le caratteristiche sulla base delle quali viene effettuato il campionamento, possono rendere ragionevolmente impossibile raggiungere gli interessati e fornire loro un'adeguata informativa, ad esempio per un gruppo di persone affette da patologie ad alta incidenza di mortalità;



 un particolare regime di protezione rafforzata deve essere assicurato ai dati relativi a pazienti siero positivi od affetti da HIV, nei confronti dei quali il rispetto dei principi di riservatezza deve essere ancora più accurato.

Quanto sopra evidenziato si applica anche per un uso lecito e corretto dei dati personali delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici, e delle sperimentazioni "non aventi fini di lucro.

Circa la titolarità del trattamento dei dati, anche alla luce delle delucidazioni fornite dal Garante con il parere del 18 maggio 2000 doc. web. N. 30935 e ai sensi delle Linee guida di cui sopra, sono Titolari del trattamento dei dati degli studi clinici la Struttura – Azienda ospedaliera, con finalità di ricerca scientifica in campo medico, e il promotore, committente o sponsor, con finalità di controllo di qualità sulla sperimentazione e di gestione degli accessi/ispezione sulla documentazione.

Il Titolare del trattamento (ex art. 28 del codice) è chiamato ad attuare gli obblighi in materia di protezione del trattamento dei dati, e, se ritiene, può designare uno o più responsabili del trattamento; la designazione va fatta con atto scritto nel quale vanno indicati i compiti affidati.

Il Responsabile del trattamento (ex art. 29 del codice) è individuato tra soggetti che per esperienza, capacità ed affidabilità forniscano idonea garanzia del pieno rispetto delle vigenti disposizioni in materia di trattamento, ivi compreso il profilo della sicurezza, (per l' Azienda ospedaliera tale ruolo negli studi clinici è svolto dallo sperimentatore principale nominato dal Titolare e dovrà attenersi alle istruzioni da Lui impartite).

Riguardo agli incaricati del trattamento (ex art. 30 del codice): le operazioni di trattamento dei dati possono essere effettuate solo da Incaricati che operano sotto la diretta autorità del titolare, ovvero del responsabile, attenendosi alle istruzioni impartite; la designazione è fatta per iscritto ed individua puntualmente l'ambito del trattamento consentito.

L'incaricato/i al trattamento dei dati degli studi clinici è nominato per iscritto dal Responsabile del trattamento, e dovrà attenersi alle Sue istruzioni.

Pertanto, i Titolari del trattamento dei dati, siano essi titolari autonomi, che contitolari, per un lecito trattamento dai dati stessi, e in adempimento agli obblighi ivi previsti, sono tenuti al rispetto delle disposizioni del Codice in materia di protezione dei dati personali, di cui al Dec,lvo 30 giugno 2003 n.196 e successive modifiche ed integrazioni, delle Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali, di cui alla deliberazione n.52 del 24 luglio 2008 e di ogni altra prescrizione/autorizzazione del Garante.

Ed ancora i Titolari del trattamento dei dati, ciascuna per la parte di propria competenza, devono adottare tutte le misure di sicurezza sia tecniche che organizzative imposte dal Decreto Legislativo 196/03 e dall'Allegato B e s.i.m., oltre cha dalle Linee Guida in materia di trattamento di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali e dalle altre prescrizioni/autorizzazioni del Garante, per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione della Sperimentazione contro ogni accidentale o illegittima distruzione o accidentale perdita e danno, alterazione, divulgazione o accesso non autorizzati e contro tutte le altre illegittime e non autorizzate forme di trattamento.

Inoltre nel caso che il promotore fornisca il software per la gestione dei dati, questi dovrà attestare il rispetto del codice sulla privacy.

## ART. 25 CONSERVAZIONE

Ai sensi dell'art.17 del dec, leg,vo del 6/11/2007 n.200 il fascicolo permanente della sperimentazione, previsto dall'art. 15 comma 6 del dec,to leg.vo 24 giugno 2003 n.211 è costituito dai documenti essenziali, che consentono l'effettuazione della sperimentazione clinica e la valutazione della qualità dei dati conseguiti, e qualora sia formato e conservato in modalità informatica è conforme agli artt. 20 e 22 del d.leg.vo 7 marzo 2005 n.82; detti documenti devono dimostrare che il promotore e lo sperimentatore hanno adempiuto ai principi e alle linee guida dettagliate di buona pratica clinica.



Ai sensi dell'art 18 del Decreto Lgs del 6/11/ 2007 n.200 il promotore e il responsabile della sperimentazione devono conservare i documenti essenziali, contenuti nel fascicolo permanente, per almeno sette anni dal completamento della medesima, o per un periodo superiore, se ciò è richiesto dalla normativa applicabile o da un specifico accordo .

I documenti essenziali servono a dimostrare la conformità dello sperimentatore, dello sponsor e del monitor agli standard di Good Clinical Practice e a tutte le disposizioni normative applicabili, e devono essere archiviati in modo da potere essere a disposizione delle autorità competenti.

Per i pazienti ambulatoriali la registrazione e conservazione dei dati avverrà su documenti sostitutivi, analoghi alle cartelle cliniche, finalizzati alla raccolta degli stessi e con i medesimi tempi di conservazione previsti .

Ai sensi dell'art.19 dello stesso decreto legislativo qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati e dei documenti deve essere documentato e il nuovo proprietario sarà responsabile della conservazione e dell'archivio dei dati.

Le modalità di conservazione devono assicurare che i documenti rimangano completi e leggibili per tutto il periodo di conservazione, adottando tutte le misure per impedirle la distruzione accidentale e prematura dei documenti dello studio.

Inoltre il responsabile della sperimentazione dovrà attenersi a quanto contenuto nelle istruzioni, di cui alla lettera di nomina di Responsabile al trattamento dei dati personali, da parte del Titolare.

### Art. 26 DECORRENZA

L'applicazione del presente regolamento decorre dalla data dell'atto deliberativo di approvazione.

## Art. 27 NORMA FINALE DI RINVIO

Per tutto quanto non espressamente disciplinato dal presente regolamento trova applicazione quanto stabilito dalla normativa vigente in materia.

Il presente regolamento sarà pubblicato sul sito aziendale, unitamente ai moduli da utilizzare (Allegati A, B, C e D).



Allegato A

Presidio Ospedaliero:
U.O.:
Responsabile della Sperimentazione:
Tipologia dello Studio:
Protocollo:
Sponsor:
Importo Unitario:
Studio eseguito al di fuori dell'orario di servizio
❖ Quota del 10% a disposizione dell'Unità Operativa da utilizzare per una o più delle voci
seguenti:
<ul> <li>Per l'assegnazione di borse di studio finalizzate a ricerca o progetti sanitari (%)</li> </ul>
Euro:
<ul> <li>Per l'acquisto di attrezzature sanitarie o scientifiche (%)</li> </ul>
Euro:
• Per l'aggiornamento professionale degli sperimentatori, organizzazione di convegni o
congressi (%)
Euro:

Quota del 50% destinata all'equipe di sperimentazione, con un'eccedenza oraria di almeno 2 ore/settimana, che sarà ripartita su indicazione del Responsabile dello studio, secondo il relativo grado di impegno nella tipologia di attività (Vedi Art. 23 del Regolamento) nel modo seguente:



### \*Segnare con una X lo studio di riferimento

Tipologia di Studio	
In regime ambulatoriale	
In regime di ricovero area medica	
In regime di ricovero area chirurgica	
Condotto da personale della Farmacia	

<ul> <li>nominativi personale medico</li> </ul>	
Dott	 (
Dott.	
Dott	
Dott	 (
Dott	(
<ul> <li>nominativi personale di supporto</li> </ul>	
Inf/Tec/altro	(
Inf/Tec/altro	(
Inf/Tec/altro	 (
Inf/Tec/altro	 (
1. f/T / . l	

Le modalità di rilevazione informatica della presenza sarà effettuata nel sistemo operativo tramite un apposito tasto, corrispondente ad un codice, in analogia all'ALP

Il Responsabile dello Studio

Dott.				



Allegato B

Presidio Ospedaliero: Responsabile della Sperimentazione: Tipologia dello Studio: Importo Unitario: Studio eseguito durante il normale orario di servizio Si attesta che tale attività non comporterà interferenze con gli obblighi istituzionali. ❖ Quota del 10% a disposizione dell'Unità Operativa da utilizzare per una o più delle voci seguenti: Per l'assegnazione di borse di studio finalizzate a ricerca o progetti sanitari (......%) Per l'acquisto di attrezzature sanitarie o scientifiche (......%) Euro: • Per l'aggiornamento professionale degli sperimentatori, organizzazione di convegni o congressi (......%) Euro: \_\_\_\_\_\_ Nominativi personale medico Dott. \_\_\_\_\_



0	Nominativi personale di supporto	
Ir	nf/Tec/altro	
	nf/Tec/altro	_
Ir	nf/Tec/altro	<u>_</u> :
	nf/Tec/altro	
	nf/Tec/altro	
con c potrò Le m	restazioni rese durante il normale orario di servizio, per la peculiare attività obbligo di recupero e certificazione da parte del responsabile dell'U.O., ed i à superare in ogni caso le 11 ore giornaliere, e comunque, il tetto massimo de nodalità di rilevazione informatica della presenza sarà effettuata nel sisto, corrispondente ad un codice, in analogia all'ALP	l relativo impegno del personale noi delle 48 ore settimanali.
	11	Responsabile dello Studio
	Dott.	



Allegato C

Presidio Ospedaliero:
Direttore/Responsabile U.O.C. FARMACIA:
Responsabile della Sperimentazione:
Protocollo:
Sponsor:
Importo Unitario:
<ul> <li>Quota del 5% (non attribuibile in caso di studi osservazionali) a disposizione dell'U.O.C. di Farmacia, per attività di supporto alla sperimentazione, da utilizzare per una o più delle voci seguenti (Vedi Art. 23 del Regolamento):</li> <li>Per l'assegnazione di borse di studio finalizzate a ricerca o progetti sanitari (%)</li> <li>Euro:</li></ul>
<ul> <li>Per l'aggiornamento professionale degli sperimentatori, organizzazione di convegni o congressi (%) Euro:</li> </ul>
Sia che le prestazioni siano rese al di fuori dell'orario di servizio, che durante l'orario di servizio, le modalità di rilevazione informatica della presenza sarà effettuata nel sistema operativo tramite un apposito tasto, corrispondente ad un codice, in analogia all'ALP.
Il Direttore U.O.C. Farmacia
Dott



Allegato D

Prospetto degli eventuali costi aggiuntivi derivanti da indagini strumentali/analisi di laboratorio/altro, non rientranti nella normale gestione clinico-terapeutica

Presidio Ospeda	aliero:				
U.O.:	A				
Studio Sperime	ntale clinico 🗆 / C	)sservazionale	e 🗆 / Altro 🗆		
Responsabile d	ella Sperimentazio	one:			
Protocollo:					<del></del>
Sponsor:		- N			
Indagine strumentale	Analisi di Laboratorio	Altro	Costo prenotazione per paziente	No. pazienti sottoposti a indagine/analisi	Costo totale prestazioni
Totale costi complessivi			ž.		€
Note					
			,		
				Il Responsabil	e dello Studio
				Dott.	