

Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
Ufficio Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali
ed Uso Speciale di Farmaci Non Autorizzati

Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 relativo alle Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici (pubblicato sulla G.U. n. 122 del 28 maggio 1998).

IL MINISTRO

VISTI i Decreti del Ministro della Sanità 28 luglio e 25 agosto 1977, pubblicati rispettivamente nella G.U. N°. 216 del 9.8.77 e n°. 238 del 1.9.77;

VISTO l'art. 6, comma 1, lettera c, della legge 23 dicembre 1978 n. 833 pubblicata nel supplemento della G. U. n°. 360 del 28.12.1978;

VISTO l'art. 8, comma 11 del Decreto Legislativo 29 maggio 1991, n°. 178, pubblicato nella G.U. n. 139 del 19.6.1991;

VISTO l'art. 1, comma 1 lettera c), del Decreto del Presidente della Repubblica del 21 settembre 1994, n°. 754, pubblicato nella G.U. n°. 15 del 19.1.1995;

VISTA la Circolare Ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997 concernente la sperimentazione clinica dei medicinali, pubblicata nella G.U. n°. 168 del 21 luglio 1997;

VISTO il Decreto del Ministro della Sanità 15 luglio 1997 pubblicato nel Supplemento Ordinario n°. 162 alla G.U. n°.191 del 18 agosto 1997 relativo al "Recepimento delle linee guida dell'U.E. di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali";

CONSIDERATI gli orientamenti in materia di istituzione e funzionamento dei Comitati Etici espressi dai Direttori Scientifici degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico nell'ambito e a seguito della riunione dell'8 settembre 1997;

VISTO il parere della Commissione Unica del Farmaco del 25 novembre 1997 concernente le linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici;

VISTO il Decreto del Ministro della Sanità 18 marzo 1998 recante modalità per la "Esenzione dagli accertamenti di cui al Decreto del Presidente della Repubblica n. 754 del 21 settembre 1994, sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche";

RILEVATA l'opportunità di fornire orientamenti omogenei per l'istituzione e l'attività dei Comitati Etici relativamente alle valutazioni delle sperimentazioni cliniche dei medicinali nonché, ove previsto, per le valutazioni in tema di ricerca biomedica e di assistenza sanitaria di cui al parere adottato dal Comitato Nazionale di Bioetica del 28 aprile 1997.

DECRETA

Art. 1

1. Le linee guida riportate in allegato 1, che costituisce parte integrante del presente decreto, forniscono orientamenti di massima integrativi e di maggiore dettaglio per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici, disciplinati dai decreti ministeriali 15 luglio 1997 e 18 marzo 1998.

Art. 2

1. Il presente Decreto entra in vigore dopo centoventi giorni dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale.

18 MAR. 1998

IL MINISTRO

All. 1

Allegato al Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998

Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza

Ufficio Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali

ed Uso Speciale di Farmaci Non Autorizzati

LINEE GUIDA PER L'ISTITUZIONE ED IL FUNZIONAMENTO DEI COMITATI ETICI.

1. Aspetti generali

1.1 Il Comitato etico è un organismo indipendente, costituito nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica e composto secondo criteri di interdisciplinarietà.

1.2 Il principale riferimento per le decisioni e le attività dei Comitati Etici sarà costituito, - per le valutazioni etiche - dalla Dichiarazione di Helsinki (JAMA, March 19, 1997-Vol.277, N°11, pg.925-926), nonchè, ove applicabili, dalle raccomandazioni del Comitato Nazionale di Bioetica. Per quanto concerne le sperimentazioni cliniche dei medicinali, i Comitati etici faranno riferimento anche alle citate norme di Good Clinical Practice nella versione più recente.

1.3 Le presenti linee guida integrano e dettagliano, pertanto, quanto già definito dall'allegato al DM 15 Luglio 1997 in tema di Comitati Etici e di Buona Pratica Clinica per le sperimentazioni dei medicinali. Perciò si ritiene utile riportare nell'Appendice i principali paragrafi del citato allegato recanti le disposizioni sui Comitati Etici, che il DM 15 Luglio 1997 fa obbligo di seguire.

1.4 La valutazione scientifico/metodologica delle ricerche avrà come riferimento, oltre che le GCP per le sperimentazioni dei medicinali, la larga bibliografia esistente sull'argomento, sia su testi che su riviste; è indispensabile che i componenti dei Comitati abbiano documentata conoscenza ed esperienza nelle materie di competenza del Comitato.

2. Istituzione e composizione dei Comitati Etici

2.1. Le norme per l'istituzione dei Comitati etici sono riportate nel D.M. 15 luglio 1997 art. 4. Si attira l'attenzione sulla necessità di evitare una proliferazione eccessiva ed alla fine controproducente dei Comitati etici (C.E.), prevedendo un solo C.E. per ciascuna azienda sanitaria locale e per ciascuna azienda ospedaliera.

2.2. La composizione dei Comitati Etici deve globalmente garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici e scientifico/metodologici degli studi proposti. A tal fine i Comitati etici dovrebbero preferibilmente includere un nucleo di esperti comprendente:

- due Clinici con documentata esperienza e conoscenze delle sperimentazioni terapeutiche controllate e randomizzate;
- un Biostatistico con documentata esperienza e conoscenze delle sperimentazioni controllate e randomizzate;
- un Farmacologo;
- un Farmacista* del Servizio Farmaceutico della Istituzione di ricovero o territoriale sede della sperimentazione clinica dei medicinali;
- Il Direttore Sanitario* e, ove applicabile, come nel caso degli Istituti di ricovero e cura a

* componente "ex officio".

carattere scientifico (IRCCS), il Direttore Scientifico* della Istituzione sede della sperimentazione;

- un esperto in materia giuridica.

Gli altri componenti avranno qualifiche e competenze nei seguenti ambiti:

- Medicina Generale Territoriale;
- Bioetica;

- Infermieristico;
- Volontariato per l'assistenza e/o associazionismo di tutela dei pazienti.

E' opportuna una significativa presenza di componenti non dipendenti dalla istituzione che si avvale del Comitato e di componenti estranei alla professionalità medica e alle professionalità tecniche correlate. L'esigenza di rendere manifesta l'assoluta imparzialità dell'organo richiede, inoltre, che la presidenza del Comitato venga preferibilmente affidata a componente non dipendente dalla istituzione.

2.3 Come previsto dall'art. 4 del D.M. 15/7/97 i componenti del Comitato Etico sono nominati dall'organo di amministrazione delle strutture sanitarie o di ricerca che intendono eseguire sperimentazioni.

2.4 E' preferibile che le designazioni dei componenti esterni avvengano su segnalazione di ordini professionali, società scientifiche, organizzazioni di volontariato ecc.

-----*

componente "ex officio".

2.5 Il Comitato potrà avvalersi di esperti non membri. E' indispensabile provvedere all'istituzione dell'Ufficio di Segreteria del Comitato alle dipendenze di un qualificato responsabile: l'Ufficio sarà dotato di risorse informatiche per la ricerca bibliografica e, per quanto possibile, per l'archiviazione degli atti.

2.6 Indipendenza dei Comitati etici

2.6.1 L'indipendenza dei C.E. è garantita: a) dalla mancanza di subordinazione gerarchica del Comitato nei confronti della struttura ove esso opera; b) dalla assenza di rapporti gerarchici tra i diversi C.E.; c) dalla presenza di personale non dipendente dalla struttura ove opera il Comitato; d) dalla estraneità e dalla mancanza di conflitti di interesse dei votanti rispetto alla sperimentazione proposta; (i membri del Comitato devono firmare una dichiarazione che li obbliga a non pronunciarsi per quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto quali ad esempio: il coinvolgimento nella progettazione, nella conduzione o nella direzione della sperimentazione; rapporti di dipendenza con lo sperimentatore; rapporti di consulenza con la azienda che produce il farmaco; ecc.); e) dalla mancanza di cointeressenze di tipo economico tra i membri del Comitato e le aziende del settore farmaceutico; pertanto nella nomina dei membri del C.E. gli amministratori si astengono dal designare dipendenti da aziende farmaceutiche o persone cointeressate alle attività economiche delle aziende farmaceutiche; f) dalle ulteriori norme di garanzia e incompatibilità che il C.E. ritiene di dover adottare.

2.6.2 Per personale non dipendente dalla struttura intendesi personale che non abbia rapporti di lavoro a tempo pieno, parziale, o di consulenza con la struttura ove opera il Comitato.

2.6.3 I componenti del Comitato Etico restano in carica per 3 anni. E' opportuno che il mandato non sia rinnovato consecutivamente più di una volta, eccezion fatta per i componenti ex officio. I Componenti del Comitato e della Segreteria sono tenuti alla segretezza sugli atti connessi alla loro attività.

3. Funzioni dei Comitati Etici

3.1 La valutazione del medicinale al fine di esprimere il giudizio di notorietà ai sensi del D.M. 18 marzo 1998 verrà effettuata sulla documentazione presentata come indicato nella circolare n° 8 del 10 luglio 1997, relativi allegati e successivi aggiornamenti. Il C.E. dovrà valutare se tale documentazione fornisce dati clinici sufficienti sulla sicurezza clinica del prodotto, tali da poter esentare il medicinale in sperimentazione dagli accertamenti dell'Istituto Superiore di Sanità sulla composizione e l'innocuità del prodotto stesso, previsti dal D.P.R. n° 754 del 21 settembre 1994 (art. 1, lettera c) e dai Decreti ministeriali 28 luglio e 25 agosto 1997.

3.2 La valutazione della sperimentazione con medicinali sarà effettuata sulla documentazione e in particolare sul protocollo presentati dai proponenti secondo le indicazioni di GCP (ai sensi del D.M. 15 luglio 1997), nonché come indicato nelle altre disposizioni e Linee guida stabilite in ambito europeo e secondo le indicazioni ministeriali in materia.

3.3 I Comitati etici valutano eventuali precedenti pareri negativi di altri Comitati sul giudizio di notorietà e sulle sperimentazioni, che, ai sensi del D.M. 18 marzo 1998, debbono essere comunicati nell'ambito di domande successive al parere sfavorevole.

3.4 Ai fini della approvazione della sperimentazione, il C.E. prenderà inoltre in considerazione:

- l'applicabilità alla sperimentazione proposta del giudizio (delibazione) di notorietà sul farmaco riconosciuto quale medicinale di non nuova istituzione, o dell'esito degli accertamenti dell'I.S.S. sulla composizione e l'innocuità del farmaco, se riconosciuto di nuova istituzione, con particolare riferimento a quanto previsto dai paragrafi 2 e 7 della Circolare n° 8 del 10 luglio 1997 e dal D.M. 18 marzo 1998.

- Il razionale del progetto di sperimentazione; l'adeguatezza del protocollo, con riferimento agli obiettivi, al disegno, alla conduzione e alla valutazione dei risultati nonché la competenza e l'idoneità dei ricercatori e di tutte le persone coinvolte nella sperimentazione.

- La fattibilità della sperimentazione, con riferimento alla possibilità di arruolare un numero adeguato di soggetti per la durata dello studio, agli spazi, alle risorse di personale, strutturali e tecnologiche e alla sostenibilità e convenienza dei costi per l'Istituzione.

3.5 Il C.E. verifica, tra l'altro, che l'impostazione scientifica della sperimentazione clinica dei medicinali sia stata elaborata prendendo in considerazione le linee guida europee di cui all'allegato 2 al D.M. 15 luglio 1997 e successivi aggiornamenti.

3.6 Il Comitato è tenuto a valutare gli aspetti etici della sperimentazione, con particolare attenzione al consenso informato e all'eventuale uso di un placebo. I soggetti coinvolti a qualunque titolo nella sperimentazione non possono essere sottoposti a indagini o terapie non necessarie per la loro patologia, se tali indagini o terapie arrecano danno, o sofferenza, o espongono a rischi. Essi non possono essere inclusi in una sperimentazione se non avranno dato preliminarmente un consenso informato, ritenuto idoneo dal Comitato etico per contenuti informativi e per modalità di richiesta.

3.7 Consenso Informato

3.7.1 Sul consenso informato valgono le indicazioni delle G.C.P. (Paragrafo 4.8 dell'all. 1 al D.M. 15/7/1997); il C.E. è chiamato inoltre a verificare che siano rispettate le quattro condizioni fondamentali che, come indicato dal Comitato Nazionale di Bioetica, qualificano il consenso informato stesso:

- a) la qualità della comunicazione e dell'informazione;
- b) la comprensione dell'informazione;
- c) la libertà decisionale del paziente;
- d) la capacità decisionale del paziente.

3.7.2 Pertanto affinché il consenso informato sia considerato validamente prestato, deve essere esplicitato in appositi moduli predisposti a cura della struttura presso la quale viene effettuata la ricerca,

(o dal Centro ove opera lo sperimentatore Coordinatore nel caso di sperimentazioni multicentriche), in conformità a criteri indicati nel paragrafo 4.8 e in particolare 4.8.10 delle G.C.P., utilizzando termini chiari, semplici e comprensibili, evitando il gergo medico, e illustrando termini tecnico-scientifici eventualmente utilizzati e specificamente indicando l'eventuale uso di un placebo.

3.7.3 Nel caso di sperimentazioni multicentriche, il C.E. può integrare i moduli di informazione al paziente e il consenso informato in rapporto a specifiche esigenze.

3.7.4 E' inoltre necessario indicare il responsabile medico della ricerca, al quale fare riferimento per ulteriori informazioni e spiegazioni, fatta salva la facoltà di consultare, in qualunque momento, un medico di fiducia.

3.7.5 Il C.E. prenderà in considerazione l'adeguatezza delle modalità di raccolta di consenso quale elemento necessario ai fini dell'adozione di un parere favorevole.

3.7.6 Poichè il consenso informato rappresenta una forma imperfetta di tutela del soggetto, l'ottenimento del consenso informato non è una garanzia sufficiente di eticità e non esime il Comitato dalla necessità di una valutazione globale della sperimentazione.

3.7.7 Il C.E. valuterà inoltre l'idoneità delle condizioni logistiche e del tempo riservati all'informazione; la conoscenza del protocollo e delle sue implicazioni da parte del personale, come condizione necessaria ad una informazione trasparente; l'eventuale coinvolgimento, nel fornire le informazioni, del medico di famiglia del paziente o di altre persone che il paziente ritiene opportuno per la sua sicurezza.

3.7.8 Come previsto dalle GCP per i medicinali destinati a terapie in situazioni di emergenza, quando non è possibile ottenere il previo consenso del soggetto, bisogna chiedere il consenso del suo rappresentante legalmente riconosciuto, se presente. Qualora non sia possibile ottenere il previo consenso del soggetto, e non è disponibile il suo rappresentante legalmente riconosciuto, l'arruolamento del soggetto deve richiedere le misure descritte nel protocollo e/o in altri documenti, con

l'approvazione documentata del Comitato etico, per tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto e per assicurare la conformità alle disposizioni normative applicabili. Il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve essere informato in merito allo studio il più presto possibile e deve essere chiesto il consenso a continuare ed ogni altro consenso, eventualmente necessario.

3.7.9 La sperimentazione su minore deve essere effettuata in ottemperanza ai criteri delle specifiche linee guida europee in materia di sperimentazione in età pediatrica recentemente approvate dall'Agenzia Europea di Valutazione dei Medicinali, alle quali si rinvia (1), e se non vi sia la possibilità di perseguire analoghi risultati con la sperimentazione su soggetti di maggiore età. Essa è comunque vincolata al valido consenso di chi esercita la podestà dei genitori; conformemente alle richiamate linee guida europee, il minore, compatibilmente con la sua età, ha diritto ad essere personalmente informato sulla sperimentazione con un linguaggio ed in termini a lui comprensibili e richiesto di firmare personalmente il proprio consenso in aggiunta a quello del legale rappresentante; il minore deve potersi rifiutare di partecipare alla sperimentazione.

3.7.10 Se uno studio clinico include soggetti non pienamente capaci di intendere e di decidere, la decisione sul consenso informato sarà presa dal rappresentante legalmente riconosciuto. Soggetti in queste condizioni non possono essere inclusi in sperimentazioni non terapeutiche (cioè in cui non è prevedibile un beneficio terapeutico per il soggetto o un beneficio a fini preventivi), neppure con il consenso del rappresentante legale.

(1) Doc. CPMP(EWP/462/95, 17 marzo 1997), "Note for guidance on Clinical Investigation of medicinal products in children" approvate dal CPMP/EMEA nel marzo 1997.

Eventuali eccezioni a questa norma possono essere ammesse solo se soddisfatte le condizioni di cui al punto 4.8.14 delle ICH-GCP allegate al D.M. 15/7/1997, e se rischi e sofferenze per i pazienti sono di minima entità, e il protocollo sottoposto al Comitato dia di ciò assicurazioni esaurienti.

3.8 Placebo

3.8.1 Nel testo per ottenere il consenso informato è necessario esplicitare l'indicazione della possibilità di somministrare il placebo, quando prevista. Gli aspetti etici e la liceità dell'uso del placebo sono oggetto di dibattito. In

linea di principio i pazienti del gruppo di controllo non possono essere privati di una terapia efficace se questa è disponibile e non possono essere trattati con un placebo, se ciò comporta sofferenza, prolungamento di malattia o rischio.

3.8.2 Si ricorda che l'uso del placebo appare incompatibile con la Dichiarazione di Helsinki:

“ad ogni paziente, inclusi quelli del gruppo di controllo, se previsto,
dovrebbe essere assicurata la migliore prova diagnostica ed il
miglior mezzo terapeutico”

3.8.3 Si può ammettere l'uso del placebo se non è disponibile per il gruppo di controllo una terapia consolidata di provata efficacia, o come complemento a un trattamento di provata efficacia nel gruppo di controllo, per consentire il doppio cieco rispetto ai soggetti del gruppo sperimentale, assegnati al trattamento in valutazione associato a quello di provata efficacia.

3.9 Altri compiti del Comitato etico

3.9.1 Il Comitato Etico valuta i rapporti sull'avanzamento della sperimentazione; al riguardo, nei casi di sperimentazione con medicinali si fa riferimento a quanto previsto dal paragrafo 4.10 delle ICH-GCP allegato al D.M. 15/7/1997; il C.E. valuta altresì gli eventi avversi come previsto dalle GCP e in conformità agli obblighi di segnalazione e ai tempi previsti dalle normative vigenti e a quelli eventualmente fissati nel protocollo. Sulla base di eventuali eventi avversi o di rapporti che segnalano

un inadeguato avanzamento della sperimentazione il Comitato etico può rivedere il giudizio sulla sperimentazione precedentemente espresso.

3.9.2 Il Comitato Etico è responsabile del controllo delle comunicazioni che lo sponsor ha l'obbligo di trasmettere ai sensi della Circolare n. 8 del 10 Luglio 1997 (allegati 2a-e) e successivi aggiornamenti, relativi all'inizio, l'eventuale interruzione e la conclusione delle sperimentazioni. Il C.E. informa il Ministero dell'avvenuta autorizzazione alla sperimentazione.

3.10 Il Comitato Etico, nei casi in cui la sperimentazione sia di competenza del Comitato Etico nazionale per le sperimentazioni, fatte salve le proprie competenze e prerogative, si coordina con questo, secondo le modalità previste dallo stesso Comitato Nazionale.

4. Procedure

4.1 Il Comitato Etico elegge al proprio interno un Presidente e un altro membro che eventualmente lo sostituisca. I membri del Comitato non possono delegare altri in proprio luogo. Il C.E. adotta un regolamento che preveda tutti gli aspetti del funzionamento proprio e dell'Ufficio di Segreteria, con particolare attenzione ai tempi e alle modalità di convocazione delle riunioni (con intervalli di regola non oltre 1 mese), alla designazione dei relatori, ai criteri adottati per la valutazione dei risultati e di possibili eventi avversi, alla verbalizzazione delle attività del Comitato, alle procedure di decadenza o per le dimissioni dei componenti, alle modalità di presentazione della documentazione ai componenti con il necessario anticipo per gli approfondimenti da parte dei componenti stessi, alle modalità da adottare durante le sedute al fine di evitare ogni possibile conflitto d'interesse..

4.2 Il Comitato rende pubblicamente disponibile le modalità di valutazione e di adozione dei pareri tra cui il quorum necessario per l'espressione del parere, che comunque deve essere almeno della metà più uno dei componenti; le decisioni sono prese dalla maggioranza degli aventi diritto al voto.

4.3 Il Comitato rende pubblicamente disponibili la propria composizione, il proprio regolamento, i tempi che prevede per la valutazione delle sperimentazioni proposte (di regola non oltre 60 giorni), gli oneri previsti a carico dei proponenti la sperimentazione e i verbali delle riunioni. Il Comitato è tenuto a informare motivatamente lo sponsor della decisione assunta.

4.4 Il Comitato può richiedere ai proponenti ulteriori informazioni a chiarimento e completamento del protocollo proposto, da fornire per iscritto e/o nel corso di riunioni del Comitato.

4.5 La documentazione relativa all'attività del Comitato, inclusa quella prodotta dai proponenti le sperimentazioni, va archiviata a cura dell'Ufficio di Segreteria e resa disponibile nei casi di sperimentazioni cliniche dei medicinali per il periodo previsto dalle G.C.P. dopo il completamento della sperimentazione, ai fini delle attività di vigilanza del Ministero della Sanità previste dal DM 18 marzo 1998.

4.6 I medicinali occorrenti alla sperimentazione verranno inviati dallo sponsor alla Farmacia dell'Azienda che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore.

5. Aspetti economici

I Comitati etici verificheranno che siano osservati i seguenti principi.

5.1. Fornitura da parte dello Sponsor, o del titolare di fondi di ricerca, delle attrezzature ed altro materiale inventariabile non in possesso della struttura, necessari per la ricerca e di tutto il materiale di consumo, compresi i medicinali da impiegare nella sperimentazione (incluso l'eventuale placebo), ad eccezione di quel materiale che, non costituendo spesa aggiuntiva ai fini della sperimentazione, fa parte di trattamenti, terapie e interventi consolidati, previsti nella sperimentazione stessa. Il Comitato si accerta infatti che siano a carico dello Sponsor, o di fondi di ricerca ad hoc, tutte le spese aggiuntive

che l'Istituzione o gli stessi pazienti dovranno affrontare per effetto della sperimentazione, nonchè gli oneri di funzionamento del Comitato etico stesso. Tali oneri, non avendo il C.E. scopo di lucro, sono limitati al rimborso delle spese sostenute dai componenti, dalla segreteria, dalla struttura per il funzionamento del Comitato, nonchè ad un gettone di presenza, ove previsto; tali oneri debbono essere registrati e resi pubblicamente disponibili.

5.2 Il Comitato verifica che lo Sponsor, o i fondi di ricerca ad hoc, garantiscano una idonea copertura assicurativa dei soggetti in sperimentazione che li tuteli da qualunque danno direttamente o indirettamente derivante dalla sperimentazione, nonchè la copertura assicurativa degli sperimentatori. Il Comitato valuta la congruità dell'eventuale rimborso di spese e della compensazione per mancato guadagno di volontari sani partecipanti alla sperimentazione, come a carico dello sponsor o di fondi di ricerca ad hoc.

5.3. Il Comitato valuta la congruità di eventuali compensi erogati dallo sponsor al personale sanitario o amministrativo coinvolto nella sperimentazione, per i quali debbono essere escluse contrattazioni dirette con lo sponsor.

Appendice Principali riferimenti al Comitato etico dell'allegato al D.M. 15 luglio 1997, recante il recepimento delle linee guida dell'U.E. di Buona Pratica Clinica.

APPENDICE ALL'ALLEGATO AL D.M. 18 MARZO 1998

PRINCIPALI RIFERIMENTI AL COMITATO ETICO
DALL'ALLEGATO AL D.M. 15 LUGLIO 1997
RECANTE LE NORME DI BUONA PRATICA CLINICA DELL'U.E.

(N.B. quanto segue, riportato per praticità nel presente documento, non esaurisce i riferimenti al C.E. presenti nelle G.C.P.; si rinvia alle G.C.P. stesse per una esaustiva conoscenza dei compiti e delle responsabilità attribuite ai C.E.)

DAL GLOSSARIO

1.27 Comitato Etico Indipendente (IEC)

Una struttura indipendente (una Commissione o un Comitato di revisione dell'istituzione, regionale, nazionale o sovranazionale), costituita da professionisti medici/scientifici e membri non medici/scientifici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Tale struttura è responsabile, tra l'altro, di effettuare la revisione e di dare l'approvazione/il parere favorevole relativamente al protocollo di studio,

alla idoneità del/gli sperimentatore/i, delle strutture, nonché ai metodi ed al materiale da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio clinico.

Lo stato legale, la composizione, la funzione, l'operatività e le disposizioni normative che si riferiscono ai Comitati Etici Indipendenti possono variare da Paese a Paese, ma devono comunque consentire al Comitato Etico Indipendente di agire nel rispetto della GCP descritta in questa linea guida.

1.28 Consenso Informato

Una procedura mediante la quale un soggetto accetta volontariamente di partecipare ad un particolare studio clinico, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti dello studio pertinenti alla sua decisione. Il consenso informato è documentato mediante un modulo di consenso informato scritto, firmato e datato.

2. PRINCIPI DI GCP DELL'ICH

2.1 *Gli studi clinici devono essere condotti in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispettano la GCP e le disposizioni normative applicabili.*

2.2 *Prima che uno studio abbia inizio, devono essere valutati rischi ed inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto dello studio che per la società. Uno studio potrà essere iniziato e continuato solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.*

2.3 *I diritti, la sicurezza, e il benessere dei soggetti dello studio costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.*

2.4 *Le informazioni disponibili, non cliniche e cliniche, relative ad un prodotto in sperimentazione devono essere adeguate a supportare lo studio clinico proposto.*

2.5 *Gli studi clinici devono essere scientificamente validi, e devono essere descritti in un protocollo chiaro e dettagliato.*

2.6 *Lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto approvazione/parere favorevole di una commissione di revisione dell'istituzione (IRB)/un comitato etico indipendente (IEC).*

2.7 *Le cure mediche prestate e le decisioni di natura medica prese nell'interesse dei soggetti ricadranno sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato oppure, se del caso, di un dentista qualificato.*

2.8 *Tutti gli individui coinvolti nell'effettuazione di uno studio devono possedere l'istruzione, la preparazione e l'esperienza necessarie ad espletare le loro specifiche mansioni.*

2.9 *Un consenso informato deve essere ottenuto liberamente fornito da ciascun soggetto prima della sua partecipazione allo studio.*

2.10 *Ogni informazione relativa allo studio clinico deve essere registrata, trattata e conservata in modo tale da consentire un accurato resoconto, interpretazione e verifica.*

2.11 *Deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti, rispettando le regole di riservatezza e confidenzialità previste dalle disposizioni normative applicabili.*

2.12 *I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti, e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.*

2.13 *Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio.*

3. COMMISSIONE DI REVISIONE DELL'ISTITUZIONE / COMITATO ETICO INDIPENDENTE (IRB/IEC)

3.1 Responsabilità

3.1.1 *Un IRB/IEC deve tutelare i diritti, la sicurezza, ed il benessere di tutti i soggetti che partecipano allo studio. Deve essere prestata particolare attenzione agli studi che coinvolgono soggetti vulnerabili.*

3.1.2 *L'IRB/IEC deve ottenere i seguenti documenti:*

Protocollo/i dello studio e emendamento/i, modulo/i di consenso informato scritto e modifiche del modulo di consenso proposte dallo sperimentatore per uno specifico studio, procedure di reclutamento dei soggetti (per esempio avvisi), informazioni scritte da fornire ai soggetti, Dossier dello Sperimentatore (IB), informazioni disponibili sulla sicurezza, informazioni su pagamento e indennizzo per i soggetti, il curriculum vitae aggiornato dello sperimentatore e/o altra documentazione relativa alle qualifiche, e tutti gli altri documenti che l'IRB/IEC ritiene necessari per adempiere alle proprie responsabilità.

L'IRB/IEC deve esaminare uno studio clinico proposto in un tempo ragionevole e deve documentare il suo parere per iscritto, identificando chiaramente lo studio, i documenti esaminati e le date per quanto riguarda:

- *approvazione/parere favorevole;*
- *modifiche richieste prima di poter esprimere approvazione/parere favorevole;*
- *mancata approvazione/parere negativo; e*
- *annullamento/sospensione di qualsiasi precedente approvazione/parere favorevole.*

3.1.3 *L'IRB/IEC deve considerare le qualifiche dello sperimentatore per lo studio proposto, sulla base di un curriculum vitae aggiornato e/o di ogni altra documentazione pertinente richiesta dall'IRB/IEC stesso.*

3.1.4 *L'IRB/IEC deve periodicamente riesaminare ogni studio in corso ad intervalli ritenuti appropriati per il grado di rischio per i soggetti, comunque almeno una volta all'anno.*

3.1.5 *L'IRB/IEC può richiedere che vengano fornite ai soggetti ulteriori informazioni rispetto a quelle indicate al punto 4.8.10 nel caso in cui, a proprio giudizio, tali ulteriori informazioni contribuiscano significativamente alla tutela dei diritti, della sicurezza, e/o del benessere dei soggetti.*

3.1.6 *Nel caso in cui venga condotto uno studio non-terapeutico con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto (vedi 4.8.12 e 4.8.14), l'IRB/IEC deve garantire che il protocollo proposto e/o altra documentazione soddisfino i principi etici fondamentali e rispettino le disposizioni normative applicabili a tali tipi di studio.*

3.1.7 *Nel caso in cui il protocollo indichi che non sia possibile ottenere il previo consenso del soggetto o del rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto (vedi 4.8.15), l'IRB/IEC deve garantire che il protocollo proposto e/o altra documentazione soddisfino i principi etici fondamentali e che rispettino le disposizioni normative applicabili a tali tipi di studio (cioè in situazioni di emergenza).*

3.1.8 *L'IRB/IEC deve valutare sia l'ammontare che il metodo di pagamento dei soggetti al fine di garantire che non vi siano situazioni di coercizione né di influenza indebita sui soggetti dello studio. I pagamenti ad un soggetto devono essere rateizzati e non condizionati esclusivamente al completamento dello studio da parte del soggetto.*

3.1.9 *L'IRB/IEC deve garantire che le informazioni relative al pagamento dei soggetti dello studio, compresi metodi, somme, e tempi di pagamento, siano ben chiarite nel modulo di consenso informato scritto e in ogni altra informazione scritta che venga fornita ai soggetti. Deve essere specificato il modo in cui verrà rateizzato il pagamento.*

3.2 *Composizione, Funzioni e Operatività*

3.2.1 *L'IRB/IEC deve essere composto da un numero ragionevole di membri che globalmente possiedono le qualifiche e l'esperienza necessarie per esaminare e valutare gli aspetti scientifici, medici ed etici dello studio proposto. Si raccomanda che l'IRB/IEC comprenda:*

- a) *Almeno cinque membri.*
- b) *Almeno un membro la cui area di interesse primario sia di carattere non scientifico.*

c) *Almeno un membro che sia indipendente dall'istituzione/dal centro di sperimentazione.*

Solamente i membri dell'IRB/IEC che risultano indipendenti dallo sperimentatore e dallo sponsor dello studio possono votare/dare un proprio parere sullo studio.

Deve essere conservato un elenco dei membri dell'IRB/IEC e delle loro qualifiche.

3.2.2 *L'IRB/IEC deve agire nel rispetto di procedure operative scritte, conservare registrazioni scritte delle sue attività e verbali delle riunioni, attenersi alla GCP e alle disposizioni normative applicabili.*

3.2.3 *Un IRB/IEC deve prendere le proprie decisioni durante incontri prestabiliti ai quali sia presente almeno il quorum dei componenti, così come previsto dalle procedure operative scritte.*

3.2.4 *Solamente i membri che partecipano alle revisioni e alle discussioni dell'IRB/IEC devono votare/fornire pareri e/o suggerimenti.*

3.2.5 *Lo sperimentatore può fornire informazioni su ogni aspetto dello studio, ma non deve partecipare alle delibere dell'IRB/IEC né al voto/parere dell'IRB/IEC.*

3.2.6 *Un IRB/IEC può convocare, per consulenza, persone esterne con esperienza in specifiche aree.*

3.3 Procedure

L'IRB/IEC deve stabilire, documentare per iscritto e seguire le sue procedure, che devono comprendere:

3.3.1 *Determinazione della sua composizione (nomi e qualifiche dei suoi membri) e dell'autorità sotto cui è stato istituito.*

3.3.2 *Programmazione degli incontri, comunicazione ai suoi membri e gestione delle riunioni.*

3.3.3 *Revisione degli studi dal loro inizio e per tutta la loro durata.*

3.3.4 *Determinazione della frequenza delle revisioni periodiche, secondo necessità.*

3.3.5 *Attuazione, sulla base delle disposizioni normative applicabili, di rapida revisione e approvazione/parere favorevole per piccole modifiche in studi in corso che abbiano già ottenuto approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC.*

3.3.6 *Specificazione che nessun soggetto deve essere ammesso ad uno studio prima che l'IRB/IEC non abbia fornito approvazione scritta/parere favorevole sullo studio.*

3.3.7 *Specificazione che non devono essere avviate deviazioni dal protocollo, né modifiche allo stesso, senza che l'IRB/IEC abbia espresso per iscritto approvazione/parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti o quando la/le modifica/che riguarda/riguardano esclusivamente aspetti logistici o amministrativi dello studio (per esempio, cambio del responsabile del monitoraggio, del recapito telefonico) (vedi 4.5.2).*

3.3.8 *Specificazione che lo sperimentatore deve immediatamente riferire all'IRB/IEC relativamente a:*

a) *Deviazioni dal protocollo, o modifiche allo stesso, al fine di eliminare i rischi immediati per i soggetti dello studio (vedi 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).*

b) *Modifiche che aumentino il rischio per i soggetti e/o che incidano significativamente sulla conduzione dello studio (vedi 4.10.2).*

c) *Tutte le reazioni avverse da farmaci (ADR) che siano sia serie che inattese.*

d) *Nuove informazioni che possano incidere negativamente sulla sicurezza dei soggetti o sulla conduzione dello studio.*

3.3.9 *Garanzia di una tempestiva notifica scritta da parte dell'IRB/IEC allo sperimentatore/all'istituzione per quanto riguarda:*

- a) *Le sue decisioni/pareri relativi allo studio.*
- b) *Le motivazioni delle sue decisioni/pareri.*
- c) *Procedure per l'appello alle sue decisioni/pareri.*

3.4 Documentazione

L'IRB/IEC deve conservare tutta la documentazione pertinente (per esempio procedure scritte, elenchi dei membri con relativa professione/istituzione di appartenenza, i documenti presentati, verbali delle riunioni e corrispondenza) per un periodo di almeno 3 anni dopo il termine dello studio e deve renderla disponibile su richiesta da parte delle autorità regolatorie.

Gli sperimentatori, gli sponsor o le autorità regolatorie possono chiedere all'IRB/IEC di fornire le procedure scritte e gli elenchi dei suoi membri.

DAL PARAGRAFO 4

4.4 Comunicazioni con l'IRB/IEC

4.4.1 *Prima di iniziare uno studio, lo sperimentatore/istituzione deve ricevere l'approvazione od il parere favorevole scritto e datato dall'IRB/IEC per il protocollo dello studio, per il modulo di consenso informato scritto, per gli aggiornamenti del modulo di consenso, per le procedure di reclutamento dei soggetti (ad esempio comunicazioni informative sullo studio) e per ogni altra eventuale informazione scritta da fornire ai soggetti.*

4.4.2 *Nell'ambito della domanda scritta dello sperimentatore/istituzione all'IRB/IEC, lo sperimentatore/istituzione deve fornire all'IRB/IEC una copia aggiornata del Dossier dello sperimentatore. Se questo viene aggiornato nel corso dello studio, lo sperimentatore/istituzione ne deve fornire una copia all'IRB/IEC.*

4.4.3 *Nel corso dello studio, lo sperimentatore/istituzione deve fornire all'IRB/IEC tutti i documenti soggetti a revisione.*

4.5 Aderenza al Protocollo

4.5.1 *Lo sperimentatore/istituzione deve condurre lo studio in conformità al protocollo concordato con lo sponsor e, se necessario, con le autorità regolatorie previa approvazione/parere favorevole da parte dell'IRB/IEC. Lo sperimentatore/istituzione e lo sponsor devono firmare il protocollo od un contratto alternativo per confermare l'accordo.*

4.5.2 *Lo sperimentatore non deve attuare alcuna deviazione dal protocollo né modifica dello stesso senza accordo con lo sponsor e senza previa revisione ed approvazione/parere favorevole documentati da parte dell'IRB/IEC della modifica, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare un rischio immediato per i soggetti oppure quando i cambiamenti implicano solo aspetti logistici od amministrativi dello studio (ad es. cambiamento del responsabile del monitoraggio, cambiamento del recapito telefonico).*

4.5.3 *Lo sperimentatore o la persona designata dallo sperimentatore deve documentare e spiegare ogni eventuale deviazione dal protocollo approvato.*

4.5.4 *Lo sperimentatore può attuare una deviazione dal protocollo od un cambiamento dello stesso per eliminare un pericolo immediato per i soggetti partecipanti alla sperimentazione senza previa approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC. Non appena possibile, la deviazione od il cambiamento attuati, le ragioni di ciò e, se è il caso, le modifiche del protocollo devono essere inviate:*

- a) *all'IRB/IEC per la revisione e l'approvazione/parere favorevole,*
- b) *allo sponsor per accettazione e, se necessario,*
- c) *alle autorità regolatorie.*

4.8 Consenso Informato dei Soggetti Coinvolti nello Studio

- 4.8.1** *Nell'ottenere e documentare il consenso informato, lo sperimentatore deve ottemperare alle disposizioni normative applicabili e deve aderire alla GCP ed ai principi etici che hanno la loro origine nella 'Dichiarazione di Helsinki'. Prima di iniziare lo studio, lo sperimentatore deve avere approvazione/parere favorevole per iscritto dell'IRB/IEC sul modulo di consenso informato scritto e di ogni altra informazione scritta da fornire ai soggetti.*
- 4.8.2** *Il modulo di consenso informato scritto ed ogni altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti, devono essere riveduti ogni volta che divengano disponibili nuove informazioni importanti pertinenti per il consenso del soggetto. Qualsiasi modulo di consenso informato scritto e le informazioni scritte modificati devono ricevere l'approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC prima di essere usati. Il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto devono essere informati tempestivamente qualora divengano disponibili nuove informazioni rilevanti per la volontà del soggetto a continuare la sua partecipazione allo studio. La comunicazione di queste informazioni deve essere documentata.*
- 4.8.3** *Né lo sperimentatore né il personale che partecipa allo studio devono esercitare alcuna coercizione od influenza indebita su un soggetto per indurlo a partecipare od a continuare a partecipare ad uno studio.*
- 4.8.4** *Nessuna delle informazioni orali e scritte concernenti lo studio, compreso il modulo di consenso informato scritto, deve contenere un linguaggio che costringa il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto a rinunciare, anche solo apparentemente, ad eventuali diritti legali oppure che esoneri o sembri esonerare lo sperimentatore, l'istituzione, lo sponsor od i loro rappresentanti dalla responsabilità per negligenza.*
- 4.8.5** *Lo sperimentatore, o una persona da lui designata, deve informare con completezza il soggetto o, se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, il suo rappresentante legalmente riconosciuto, di tutti gli aspetti inerenti lo studio, inclusi le informazioni scritte e parere favorevole/approvazione dell'IRB/IEC.*
- 4.8.6** *Il linguaggio usato nelle informazioni orali e scritte concernenti lo studio, compreso il modulo di consenso informato scritto, deve essere il più possibile pratico, non tecnico e deve essere comprensibile per il soggetto o per il suo rappresentante legalmente riconosciuto e per il testimone imparziale, ove applicabile.*
- 4.8.7** *Prima che possa essere ottenuto il consenso informato, lo sperimentatore od una persona da lui designata deve lasciare al soggetto, od al suo rappresentante legalmente riconosciuto, tutto il tempo necessario e la possibilità di informarsi in merito ai particolari dello studio prima di decidere se partecipare o meno ad esso. A tutte le domande relative allo studio deve essere data una risposta soddisfacente per il soggetto o per il suo rappresentante legalmente riconosciuto.*
- 4.8.8** *Prima della partecipazione del soggetto allo studio, il modulo di consenso informato scritto deve essere firmato e datato personalmente dal soggetto, o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto, e dalla persona che ha condotto la discussione relativa al consenso informato.*
- 4.8.9** *Se un soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non sono in grado di leggere, un testimone imparziale deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato.*
Il testimone deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato dopo che:
- *il modulo di consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti sono stati letti e spiegati al soggetto o ad un suo rappresentante legalmente riconosciuto;*
 - *il soggetto, o il suo rappresentante legalmente riconosciuto hanno fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio*
 - *il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto, se in grado di farlo, hanno firmato e datato personalmente il modulo di consenso informato.*
- Firmando il modulo di consenso, il testimone attesta che le informazioni contenute nel modulo di consenso informato e qualsiasi altra informazione scritta sono state spiegate accuratamente al soggetto, o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, e sono state apparentemente comprese dagli stessi e che il consenso informato è stato liberamente fornito dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto.*
- 4.8.10** *Sia la discussione sul consenso informato che il modulo di consenso informato scritto ed ogni altra eventuale informazione scritta che deve essere fornita al soggetto devono comprendere una spiegazione di quanto segue:*
- a) *Che lo studio implica ricerca.*
 - b) *Lo scopo dello studio.*

- c) *Il/I trattamento/i previsto/i dallo studio e la probabilità di un'assegnazione per randomizzazione ad uno dei trattamenti.*
- d) *Le procedure dello studio da seguire, comprese tutte le procedure invasive.*
- e) *Le responsabilità del soggetto.*
- f) *Quegli aspetti dello studio che siano sperimentali.*
- g) *I rischi o gli inconvenienti ragionevolmente prevedibili per il soggetto e, ove applicabile, per l'embrione, il feto od il neonato.*
- h) *I benefici ragionevolmente previsti. Qualora non vi è alcun beneficio clinico previsto per il soggetto, il soggetto deve esserne consapevole.*
- i) *La/e procedura/e o il/i ciclo/i di trattamento alternativi che possano essere disponibili per il soggetto ed i loro potenziali benefici e rischi importanti.*
- j) *L'indennizzo e/o il trattamento disponibile per il soggetto nell'eventualità di un danno correlato allo studio.*
- k) *L'eventuale rateizzazione prevista del pagamento dell'indennità/rimborso per il soggetto che partecipa allo studio.*
- l) *Le eventuali spese previste per il soggetto che partecipa allo studio.*
- m) *Che la partecipazione del soggetto allo studio è volontaria e che il soggetto può rifiutarsi di partecipare allo studio o può ritirarsi dallo studio, in qualsiasi momento, senza alcuna penalità o perdita dei benefici di cui il soggetto ha comunque diritto.*
- n) *Che allo/agli addetti al monitoraggio, o allo/agli addetti alla verifica, all'IRB/IEC ed alle autorità regolatorie sarà consentito l'accesso diretto alla documentazione medica originale del soggetto per una verifica delle procedure dello studio clinico e/o dei dati, senza violare la riservatezza del soggetto nella misura permessa dalle leggi e dalle regolamentazioni applicabili e che, firmando un modulo di consenso informato, il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto sta autorizzando tale accesso.*
- o) *Che le documentazioni che identificano il soggetto saranno mantenute riservate e, nella misura permessa dalle leggi e/o dalle regolamentazioni applicabili, non saranno rese pubblicamente disponibili. Se i risultati dello studio vengono pubblicati, l'identità del soggetto resterà segreta.*
- p) *Che il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, sarà informato tempestivamente, qualora divengano disponibili informazioni che possano influenzare la volontà del soggetto di continuare la partecipazione allo studio.*
- q) *La/e persona/e da contattare per ulteriori informazioni riguardanti lo studio ed i diritti dei soggetti che partecipano allo studio e chi contattare nell'eventualità di un danno correlato allo studio.*
- r) *Le circostanze prevedibili e/o le ragioni prevedibili per le quali la partecipazione del soggetto allo studio possa essere interrotta.*
- s) *La durata prevista della partecipazione del soggetto allo studio.*
- t) *Il numero approssimativo di soggetti che partecipano allo studio.*

4.8.11 *Prima della partecipazione allo studio, il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve ricevere una copia del modulo di consenso informato scritto firmata e datata ed ogni altra informazione scritta fornita ai soggetti. Durante la partecipazione del soggetto allo studio, il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve ricevere una copia firmata e datata degli aggiornamenti del modulo di consenso informato ed una copia di eventuali modifiche delle informazioni scritte fornite ai soggetti.*

- 4.8.12** *Quando uno studio clinico (terapeutico o non terapeutico) include soggetti che possano essere arruolati nello studio solo con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto (ad esempio: minori o pazienti con demenza grave), il soggetto deve essere informato in merito allo studio nella misura compatibile con la sua capacità di comprensione e, se è in grado, deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato scritto.*
- 4.8.13** *Ad eccezione di quanto riferito nel punto 4.8.14, uno studio non terapeutico (cioè uno studio in cui non sia previsto un beneficio clinico diretto per il soggetto), deve essere condotto in soggetti che diano personalmente il loro consenso e che firmino e datino il modulo di consenso informato scritto.*
- 4.8.14** *Studi non terapeutici possono essere condotti in soggetti con il consenso di un rappresentante legalmente riconosciuto, purché siano soddisfatte le seguenti condizioni:*
- a) *Gli obiettivi dello studio non possono essere raggiunti da uno studio che coinvolga soggetti in grado di fornire personalmente il loro consenso informato.*
 - b) *I rischi prevedibili per i soggetti siano modesti.*
 - c) *L'impatto negativo sul benessere del soggetto sia ridotto al minimo e sia modesto.*
 - d) *Lo studio non sia vietato dalla legge.*
 - e) *L'approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC sia espressamente richiesto in merito all'inclusione di questi soggetti e l'approvazione/parere favorevole tratti esaurientemente questo aspetto.*

Questi studi, a meno che non sia giustificata un'eccezione, devono essere eseguiti in pazienti che presentino una malattia od una condizione fisica per il cui trattamento sia destinato il prodotto in studio. I soggetti in questi studi devono essere controllati in maniera particolarmente attenta e devono essere ritirati dallo studio se sembrano sottoposti a sofferenze indebite.

- 4.8.15** *In situazioni d'emergenza, quando non è possibile ottenere il previo consenso del soggetto, bisogna chiedere il consenso del suo rappresentante legalmente riconosciuto, se presente. Qualora non sia possibile ottenere il previo consenso del soggetto, e non è disponibile il suo rappresentante legalmente riconosciuto, l'arruolamento del soggetto deve richiedere le misure descritte nel protocollo e/o in altri documenti, con l'approvazione/parere favorevole documentato dell'IRB/IEC, per tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto e per assicurare la conformità alle disposizioni normative applicabili. Il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve essere informato in merito allo studio il più presto possibile e deve essere chiesto il consenso a continuare ed ogni altro consenso, eventualmente necessario (vedi 4.8.10).*

4.10 Rapporti sullo Stato di Avanzamento

- 4.10.1** *Lo sperimentatore deve inviare annualmente dei riassunti scritti della situazione dello studio all'IRB/IEC o più di frequente, se richiesto dall'IRB/IEC.*
- 4.10.2** *Lo sperimentatore deve fornire tempestivamente rapporti scritti allo sponsor, all'IRB/IEC (vedi 3.3.8) e, se è il caso, all'istituzione in merito ad eventuali cambiamenti che influenzino la conduzione dello studio e/o che aumentino il rischio per i soggetti.*

DAL PARAGRAFO 5

5.11 Conferma della Revisione da parte dell'IRB/IEC

- 5.11.1** *Lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione:*

a) *Il nome e l'indirizzo dell'IRB/IEC dello sperimentatore/istituzione.*

b) *La dichiarazione emessa dall'IRB/IEC riguardo alla propria conformità, da un punto di vista organizzativo ed operativo, alla GCP, alle leggi e alle disposizioni normative applicabili.*

c) L'approvazione/opinione favorevole documentata dell'IRB/IEC e, qualora venga richiesto dallo sponsor, una copia del protocollo vigente, il/i modulo/i per il consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta da fornire ai soggetti, le procedure per il reclutamento degli stessi, la documentazione relativa ai pagamenti ed ai risarcimenti dei quali possono avvalersi i soggetti e qualsiasi altro documento che l'IRB/IEC possa aver richiesto.

5.11.2 *Qualora l'IRB/IEC vincoli la propria approvazione/opinione favorevole alla/e modifica/che di qualsiasi aspetto della sperimentazione, come ad esempio la/e modifica/che del protocollo, del modulo per il consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta da fornire ai soggetti e/o altre procedure, lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione una copia della/e modifica/che apportata/e e dovrà conoscere la data in cui l'approvazione/opinione favorevole è stata espressa dall'IRB/IEC.*

5.11.3 *Lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione la documentazione e le date riguardanti ogni riconferma di approvazione/riesame con opinione favorevole dell'IRB/IEC e di qualsiasi revoca o sospensione dell'approvazione/opinione favorevole.*

IEC.DOC

f87c