

LINEE DI INDIRIZZO PER I REGOLAMENTI DI FUNZIONAMENTO DEI COMITATI ETICI TERRITORIALI (“CET”)

ISTITUZIONE DEI CET E OGGETTO DEL REGOLAMENTO

Ai sensi della normativa vigente¹, i CET sono istituiti con delibera regionale e devono adottare un proprio Regolamento, che deve disciplinarne le modalità di funzionamento e organizzazione. Nella stesura e adozione dei loro Regolamenti, in virtù delle competenze loro riconosciute e delle funzioni loro attribuite dagli artt. 1 e 2 del decreto del Ministero della salute 30 gennaio 2023² (di seguito “decreto Criteri”), i CET sono richiamati alla necessità di tenere adeguato conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare dei pazienti e/o delle loro organizzazioni, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona.

AMBITI DI COMPETENZA

Le competenze esclusive dei CET, risultanti dal combinato disposto dell’art. 2 comma 10 della Legge n. 3 del 2018 e dell’art. 1, commi 1 e 2, del “decreto Criteri”, riguardano la valutazione:

- delle sperimentazioni cliniche di fase I, II, III e IV sui medicinali per uso umano, per gli aspetti compresi nella parte II dell’art. 7 del Regolamento (UE) n. 536/2014 e, come consentito dall’art. 4 – *Autorizzazione preventiva* del medesimo Regolamento, congiuntamente con l’Autorità competente, per la valutazione degli aspetti relativi al protocollo di studio, compresi nella parte I della relazione di valutazione di cui all’art. 6 del richiamato Regolamento;
- di indagini cliniche sui dispositivi medici;
- di studi osservazionali farmacologici.

I CET possono, inoltre, esercitare anche le attività sin qui svolte dai comitati etici esistenti (di seguito indicati come “CE locali”), concernenti ogni altra questione sull’uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull’impiego di procedure chirurgiche e cliniche e su qualsiasi tipo di intervento diagnostico, terapeutico o preventivo, inclusa qualsiasi altra tipologia di studio avente altro oggetto di indagine solitamente sottoposta al parere dei comitati, nonché le funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività di ricerca clinica e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona, ove non già attribuite a specifici organismi.

Nei casi in cui le Regioni abbiano mantenuto operativi CE locali, determinandone i compiti, i CET ne dovranno tenere conto nei rispettivi Regolamenti.

Si richiama l’attenzione all’osservanza dei criteri di riparto delle competenze fra CET e CEN, di cui all’art. 1, comma 5, del “decreto Criteri”.

¹ Legge n. 3/2018, art. 2 c. 8; DM 26 gennaio 2023 “Individuazione di quaranta comitati etici territoriali”, art. 2; DM 30 gennaio 2023 “Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali”, art. 5).

² DM 30 gennaio 2023 “Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali”.

COMPOSIZIONE DEL CET

La composizione del CET deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti scientifici, etici e metodologici degli studi proposti, attraverso la nomina da parte della Regione di componenti in possesso di una documentata conoscenza ed esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e dei dispositivi medici e nelle altre materie di competenza del comitato etico, nonché in ambito regolatorio.

La composizione deve rispettare le figure previste dall'art. 3 comma 4 del "decreto Criteri". Eventuali figure aggiuntive rientrano nel novero degli "esperti" associabili per specifiche necessità e a titolo gratuito, come previsto dai commi 5 e 6 del medesimo articolo.

Nomina e durata dei componenti

Ferme restando le competenze delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano in tema di nomina dei componenti dei CET, ai sensi del decreto del Ministero della salute 26 gennaio 2023³ (di seguito: "decreto Individuazione") e del "decreto Criteri", è opportuno che il Regolamento preveda anche il caso di eventuale decadenza, revoca o sostituzione di singoli componenti del CET.

Responsabilità dei componenti

Ciascun componente del CET:

- assume piena responsabilità per le attività svolte;
- partecipa attivamente alle riunioni;
- garantisce l'impegno necessario a effettuare le attività connesse alle valutazioni;
- comunica tempestivamente l'impossibilità a partecipare e/o a far pervenire la propria relazione in merito ai progetti di cui è relatore;
- esamina le richieste e formula i pareri entro i termini previsti dalla normativa;
- approva i verbali;
- non può delegare le proprie funzioni e non può essere componente di più CET o CEN contemporaneamente;
- ha il dovere di mantenere il segreto d'ufficio;
- rilascia al momento dell'accettazione dell'incarico una dichiarazione scritta di non trovarsi in alcuna condizione di incompatibilità. Tale dichiarazione deve essere aggiornata annualmente e ogniqualvolta intervengano modifiche nella situazione del componente;
- si astiene da valutazioni per cui sia in conflitto di interesse, ai sensi della normativa vigente, dandone tempestiva comunicazione;
- il componente che sia alle dipendenze dell'istituzione sanitaria ove si svolge la sperimentazione clinica ha l'obbligo di astenersi dalla valutazione di studi clinici o indagini cliniche che vengano condotti nelle strutture dell'istituzione sanitaria al quale il componente afferisce o nella cui progettazione, conduzione o direzione sia stato o sia coinvolto⁴.

Individuazione di Esperti Esterni

È prevista la partecipazione gratuita di esperti esterni al CET, inclusi eventuali rappresentanti di pazienti e cittadini appartenenti ad associazioni riconosciute, per consulenze puntuali e specifiche,

³ DM 30 gennaio 2023 "Individuazione di quaranta comitati etici territoriali".

⁴ DM 30 gennaio 2023 "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali", art. 4 "Indipendenza".

inerenti ad aree non coperte dai componenti⁵. Gli esperti vengono individuati in base all'argomento oggetto della consulenza; anche a questi ultimi si applica quanto disposto dall'art. 4 del "decreto Criteri".

Responsabilità del Presidente

Il Presidente viene eletto a maggioranza semplice dai componenti nella seduta di insediamento del CET e non può ricoprire tale carica per più di due mandati consecutivi⁶.

Il Presidente:

- ha la responsabilità del buon funzionamento del CET e ne garantisce l'indipendenza;
- è garante dell'applicazione della normativa vigente e del regolamento del CET;
- fissa il calendario delle riunioni ordinarie con tempistiche adeguate alle necessità e al rispetto della normativa vigente;
- convoca, con il supporto operativo della segreteria del CET, le riunioni ordinarie e straordinarie e stabilisce l'ordine del giorno;
- assegna i progetti ai relatori;
- valuta l'opportunità di convocare eventuali esperti esterni e ne propone al CET la convocazione;
- presiede le riunioni ordinarie e straordinarie;
- definisce tempi e modalità di lavoro;
- è responsabile dell'invio dei pareri emessi dal CET;
- avvia la procedura d'urgenza in caso di richieste indifferibili (ad es. richiesta uso terapeutico di cui al DM 7 settembre 2017 c.d. "uso compassionevole");
- firma i verbali e le decisioni assunte dal CET. La firma apposta dal Presidente sui verbali predisposti dalla segreteria del CET comprova la corrispondenza tra quanto è stato verbalizzato e quanto è avvenuto durante la riunione del CET;
- mantiene rapporti e scambi di informazioni con enti istituzionali locali e nazionali, tra i quali le Regioni, il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici e l'Autorità competente;
- comunica alla Regione eventuali dimissioni o sopravvenute decadenze/incompatibilità di uno dei componenti e ne richiede l'eventuale sostituzione.

Responsabilità del Vice-Presidente

La nomina del Vice-Presidente è proposta dal Presidente e deliberata a maggioranza dai componenti nella seduta di insediamento del CET.

Il Vice-Presidente coadiuva il Presidente e lo sostituisce, con i medesimi poteri, in caso di assenza o impedimento. Il Presidente può conferire al Vice-Presidente anche incarichi specifici.

SEGRETERIA TECNICO-SCIENTIFICA

Il CET è dotato di un Ufficio di segreteria tecnico-scientifica, unica struttura tecnica deputata all'attività di istruttoria, validazione, gestione e archiviazione della documentazione relativa a sperimentazioni/studi sulla base di procedure operative interne. La segreteria deve essere in possesso di risorse umane, tecniche e amministrative adeguate al numero di studi gestiti, nonché

⁵ DM 30 gennaio 2023 "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali", art. 3 c. 5-6.

⁶ Decreto 30 gennaio 2023 "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali", art. 3 c. 7.

delle infrastrutture necessarie ad assicurare il collegamento alle banche dati nazionali e internazionali.

Il referente per il *Clinical Trials Information System* (CTIS) è nominato tra i componenti della segreteria.

La segreteria non ha diritto di voto, è vincolata al segreto d'ufficio e ha le seguenti principali attribuzioni:

- svolge funzioni di redazione, conservazione e trasmissione degli atti relativi al CET;
- riceve la documentazione (relativa a protocolli, emendamenti, eventi avversi, etc.), verifica la completezza e rende disponibile la documentazione ai membri del CET;
- redige, su indicazione del Presidente, e rende disponibile un calendario annuale delle sedute ordinarie;
- redige gli ordini del giorno e invia per tempo le convocazioni di riunioni ordinarie e straordinarie ai componenti e agli esperti esterni, secondo le indicazioni del Presidente;
- supporta il CET nell'organizzazione delle riunioni ordinarie e straordinarie;
- prepara i pareri sulla base di quanto stabilito durante la seduta e li trasmette, previa verifica e firma del Presidente;
- fornisce supporto agli sperimentatori nella preparazione del materiale da sottoporre; gestisce le procedure sottomesse attraverso CTIS (validazione, invio ai componenti del materiale, dei *Draft Assessment Report* - DAR e predisposizione del *Final Assessment Report* - FAR);
- gestisce l'Osservatorio Sperimentazioni Cliniche (OsSC) e il Registro Studi Osservazionali (RSO);
- gestisce i rapporti con i promotori;
- supporta il CET negli aspetti procedurali, amministrativi ed economici;
- archivia la documentazione relativa all'attività del CET e la rende disponibile per il periodo previsto dalle norme in vigore, anche ai fini delle attività di vigilanza svolte, nell'ambito delle rispettive competenze, dal Ministero della Salute, dall'AIFA, dal Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici e dall'Unione europea.

Il Responsabile della Segreteria, o un suo delegato, assume, in ciascuna seduta del CET, la funzione di segretario verbalizzante e redige i verbali che successivamente trasmette al Presidente e ai componenti per approvazione. Il verbale della seduta viene firmato dal Presidente e dal Segretario che provvede, laddove sia necessario, a predisporre gli stralci dei verbali di seduta conformi all'originale del verbale depositato agli atti del CET.

I componenti della Segreteria Tecnico-Scientifica compilano, annualmente e comunque ogni qualvolta intervengano modifiche, la dichiarazione relativa ai conflitti di interessi.

CRITERI GENERALI DI VALUTAZIONE

La valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici da parte dei CET ha come riferimento quanto previsto dalla disciplina vigente in tema di etica e di sperimentazione clinica e in particolare i documenti della *World Medical Association* (Dichiarazione di Helsinki), del Consiglio d'Europa (Convenzione di Oviedo), dell'Unione europea e i documenti di indirizzo predisposti dal Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici.

In tale ambito i diritti, la sicurezza e il benessere delle persone coinvolte nello studio prevalgono su tutti gli altri interessi. La valutazione etica è inscindibile da quella scientifica.

Il CET, nell'espressione delle proprie valutazioni, presta particolare attenzione a situazioni che possano avere implicazioni etiche specifiche, quali ad esempio studi che prevedano un gruppo di controllo non trattato, sperimentazioni in ambito genetico, sperimentazioni che interessino popolazioni particolarmente vulnerabili o, per converso, studi clinici di non inferiorità o (sotto)studi

che prevedano l'acquisizione di campioni biologici per ricerche biomediche future non correlate all'oggetto della sperimentazione o studio in esame. Il CET, nella valutazione del protocollo, deve sempre prestare speciale attenzione alle modalità di raccolta del consenso informato, al trattamento, conservazione e gestione dei campioni biologici, alle strutture deputate a ciò e alla garanzia di trasparenza nella pubblicazione dei risultati della sperimentazione.

FUNZIONAMENTO OPERATIVO DEL CET

Le riunioni del CET sono valide se è presente almeno la metà più uno dei componenti aventi diritto di voto (*quorum* costitutivo e deliberativo). Gli esperti esterni non concorrono al raggiungimento del numero legale. In caso di parità prevale il voto del Presidente. In caso di decisioni non unanimi le motivazioni di minoranza saranno verbalizzate.

Le riunioni del CET devono essere svolte con una frequenza idonea al rispetto dei tempi stabiliti dalla normativa vigente per la valutazione degli studi. Pertanto, è prevista, ove necessario, la convocazione di riunioni straordinarie.

Le sedute possono svolgersi in presenza, per via telematica o in modalità mista.

Il componente impossibilitato a partecipare dovrà far pervenire le proprie giustificazioni.

Il parere rilasciato dal CET potrà essere di:

- a. approvazione;
- b. approvazione con riserva (o con richiesta di modifiche o integrazioni minori);
- c. sospensione con richieste di chiarimenti/modifiche maggiori;
- d. non approvazione;

nei casi di cui ai punti c e d il parere dovrà essere motivato.

I CET nei loro regolamenti o in apposito allegato esplicitano:

- le modalità operative;
- i criteri e le procedure con cui sciolgono le riserve, in caso di approvazione con riserva, o approvano/respingono, in caso di sospensione con richieste di chiarimenti/modifiche maggiori.

I CET rendono pubblicamente disponibili la propria composizione, il regolamento, le modalità di valutazione e di adozione dei pareri, tra cui il *quorum* necessario per la validità della seduta, i tempi previsti per la valutazione delle sperimentazioni proposte, nel rispetto dei tempi massimi stabiliti dalla normativa vigente, gli oneri previsti a carico dei promotori per la valutazione degli studi clinici diversi dalle sperimentazioni cliniche farmacologiche e delle relative modifiche sostanziali, i calendari e, in conformità alle norme vigenti in materia di riservatezza, protezione dei dati personali e di tutela brevettuale, gli ordini del giorno delle proprie riunioni. Gli esiti delle riunioni e le decisioni assunte sono accessibili nel rispetto della normativa sul diritto di accesso ai documenti amministrativi.

PROCEDURA DI RICORSO CONTRO IL PARERE NEGATIVO PER SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Il parere negativo da parte del CET sulla parte II del dossier di sperimentazione clinica presentata secondo il Regolamento (UE) n. 536/2014 comporta il diniego di svolgimento della sperimentazione su tutto il territorio nazionale, anche in caso di parere favorevole sulla parte I.

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

ASPETTI ECONOMICI – CREDITI ECM

Gli oneri per il funzionamento del CET sono imputati a uno specifico fondo costituito per ogni CET ai sensi del decreto del Ministero della Salute 30 gennaio 2023⁷ (di seguito "decreto Tariffa unica") e alimentato principalmente dai proventi delle tariffe percepite da AIFA per la valutazione delle sperimentazioni e degli studi. Il controllo della gestione del fondo e del bilancio del CET è di competenza della Regione o Provincia Autonoma.

Le tariffe relative alla valutazione delle sperimentazioni cliniche farmacologiche e dei relativi emendamenti sostanziali sono stabilite dal "decreto Tariffa unica". La Regione stabilisce, previa consultazione dei CET che insistono sul proprio territorio, l'importo delle tariffe a carico del promotore per l'assolvimento dei compiti demandati ai CET, differenti dalla valutazione delle sperimentazioni cliniche e degli studi di cui all'art. 2 del Regolamento (UE) n. 536/2014 e delle relative modifiche sostanziali. Tali tariffe sono rese pubbliche dal CET, insieme alle modalità per il versamento.

I gettoni di presenza dei componenti e il rimborso delle spese di viaggio sono a carico del fondo del CET.

Le consulenze richieste agli esperti esterni sono a titolo gratuito.

L'attività dei componenti dei CET che siano dipendenti di Pubbliche Amministrazioni dà diritto alla percezione del gettone di presenza, a condizione che venga svolta al di fuori del normale orario di lavoro, come incarico indipendente dalle mansioni svolte, attribuito da altra Amministrazione (Regione come riferimento del CET). La nomina da parte della Regione, pubblicata sul Bollettino Ufficiale della stessa, vale quindi come autorizzazione ai sensi del D. Lgs. 165/2001.

TRASPARENZA

Entro il 15 maggio di ogni anno ciascun CET elabora una relazione consuntiva dell'attività svolta nell'anno precedente, dei risultati ottenuti e delle criticità che sono emerse, anche in termini gestionali ed economici, da presentare alla Regione e al CCNCE.

⁷ DM 30 gennaio 2023 "Determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei comitati etici territoriali e dei comitati etici a valenza nazionale".

REVISIONE DEL REGOLAMENTO

Il Regolamento del CET, elaborato in accordo alle presenti Linee di indirizzo⁸, è approvato dal CET, previa verifica con la Regione, rivisto ogniqualvolta sia necessario e comunque almeno una volta all'anno e aggiornato in ottemperanza alla normativa vigente in materia.

Per quanto non espressamente previsto nel presente Regolamento si fa riferimento alle disposizioni di legge.

⁸ Decreto 30 gennaio 2023 "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali", art. 3 c. 8.

APPENDICE - RIFERIMENTI NORMATIVI GENERALI

- Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association sui principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani del giugno 1964 e successive modifiche;
- Legge 7 agosto 1990 n. 241, “Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi”. DPR 12 aprile 2006 n. 184, “Disciplina in materia di accesso ai documenti amministrativi”;
- Convenzione del Consiglio d’Europa per la protezione dei Diritti dell’Uomo e della dignità dell’essere umano nei confronti dell’applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell’uomo e la biomedicina, fatta ad Oviedo il 4 aprile 1997, ratificata con la Legge 28 marzo 2001, n. 145;
- Regolamento (UE) n. 2014/536 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva n. 2001/20/CE;
- Regolamenti (UE) n. 2017/745 e n. 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativi ai dispositivi medici e diagnostici in vitro;
- Legge 11 gennaio 2018, n. 3, “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”;
- Decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52, “Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell’art. 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3”;
- Decreto del Ministro della Salute 30 novembre 2021, “Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell’art. 1, comma 1, lettera c), del D. Lgs. 14 maggio 2019, n. 52”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 19 febbraio 2022, n. 42;
- Decreto del Ministro della Salute 31 dicembre 2021, “Misure di adeguamento dell’idoneità delle strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica alle disposizioni del regolamento (UE) n. 536/2014”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 25 marzo 2022, n. 71;
- Decreto del Ministro della salute 1° febbraio 2022, recante «Individuazione dei comitati etici a valenza nazionale», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 16 marzo 2022, n. 63;
- Decreto del Ministro della Salute 26 gennaio 2023, “Individuazione di quaranta comitati etici territoriali”;
- Decreto del Ministro della Salute 27 gennaio 2023, “Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell’articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l’Agenzia italiana del farmaco”;
- Decreto del Ministro della Salute 30 gennaio 2023, “Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali”;
- Decreto del Ministro della Salute 30 gennaio 2023, “Determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei comitati etici territoriali e dei comitati etici a valenza nazionale”.