

Procedura Operativa Standard

Consenso Informato e Lettera al Medico Curante

Procedura N.: CLI02

Versione: 3

	Nome	Ruolo	Data	Firma
Autore	G. Latteri	Quality Assurance Manager FROM – E.T.S.		
Rivisto da	F. Fenili	Project Manager FROM – E.T.S.		
Rivisto da	M. Fumarola	Coordinatore Clinical Operations FROM – E.T.S.		
Approvata da	E. Sfreddo	Direttore Operativo FROM – E.T.S.		
Approvata da	A. Gavazzi	Direttore Medico Fase I FROM – E.T.S.		
Approvata da	F. Pezzoli	Direttore Sanitario ASST-PG23		

INDICE

1. ABBREVIAZIONI	3
2. SCOPO	3
3. CAMPO DI APPLICAZIONE	3
4. RESPONSABILITA'	3
5. PROCEDURE	4
5.1 Processo del Consenso Informato	5
5.2 Redazione / aggiornamento del Consenso Informato	6
5.3 Trattamento dei dati personali	6
5.4 Sottomissione del Consenso Informato al Comitato Etico Territoriale e all'Autorità Competente	6
5.5 Circostanze particolari	7
5.6 Lettera al Medico Curante	8
5.7 Cartellino identificativo del paziente	9
5.8 Archivio	9
6. BIBLIOGRAFIA.....	9
7. MODELLI/TEMPLATE.....	10
8. CRONOLOGIA VERSIONI.....	10

1. ABBREVIAZIONI

AC:	Autorità Competente
ASST-PG23:	Azienda Socio-Sanitaria Territoriale - Papa Giovanni XXIII
CET:	Comitato Etico Territoriale
CI:	Consenso Informato
DM:	Data Manager
DPO:	Data Protection Officer
FROM – E.T.S.:	FROM-Fondazione per la Ricerca Ospedale Di Bergamo – Ente del Terzo Settore
GCP	Good Clinical Practice
ICH:	International Council on Harmonization
ISF:	Investigator Study File
PI:	Principal Investigator
PM:	Project Manager
POS:	Procedura Operativa Standard
TMF:	Trial Master File

2. SCOPO

Lo scopo della presente procedura è descrivere i processi e le responsabilità per lo sviluppo, l'approvazione e l'applicazione del Consenso Informato, per assicurare che un soggetto potenzialmente candidabile per uno studio clinico riceva informazioni chiare ed esaustive su tutti gli aspetti relativi allo studio, e che accetti volontariamente di parteciparvi. Inoltre, viene descritto il processo relativo alla lettera al Medico Curante.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente POS si applica agli studi clinici di fase I, agli studi clinici promossi o supportati da FROM – E.T.S.

4. RESPONSABILITA'

Studi clinici condotti presso ASST-PG23 e supportati FROM – E.T.S.

Project Manager/Data Manager

- Rivedere il contenuto del documento (iniziale ed emendato) insieme al Principal Investigator (PI).
- Raccogliere le versioni dei CI approvati prima della loro implementazione ed informare gli Sperimentatori.
- Archiviare le copie di tutte le versioni di CI approvati nell'Investigator Study File (ISF).
- Archiviare una copia della Lettera al Medico Curante finale nell'Investigator Study File (ISF).

Principal Investigator (PI)

- Fornire le informazioni rilevanti ai pazienti potenzialmente eleggibili per lo studio, raccogliere il CI firmato e documentarlo all'interno della cartella clinica.
- Fornire ai pazienti in studio eventuali nuove informazioni che potrebbero influire sulla decisione del paziente di rimanere all'interno dello studio.
- Fornire ai pazienti in studio la lettera al Medico Curante.

Studi clinici promossi da FROM – E.T.S.

Project Manager/Data Manager

- Redigere il template del CI e sottometterlo al PI per revisione ed approvazione.
- Aggiornare il CI in caso di nuove informazioni (sicurezza, procedure di studio).
- Sottomettere il CI (iniziale ed emendato) al Comitato Etico Territoriale (CET) e all'Autorità Competente (AC) per l'approvazione, o in alternativa delegare una persona per le attività regolatorie.
- Fornire agli altri centri coinvolti nello studio il CI aggiornato.
- Discutere con il PI ed implementare le modifiche richieste dal CET all'interno del CI.
- Raccogliere le approvazioni dei CI prima dell'implementazione degli stessi, ed informare gli Sperimentatori.
- Archiviare le copie di tutte le versioni dei CI nel Trial Master File (TMF).
- Redigere la Lettera al Medico Curante e sottometterla al PI per revisione e approvazione.
- Sottomettere all'Autorità Competente e al Comitato Etico Territoriale la Lettera al Medico Curante e dopo approvazione archiviare nel Trial Master File (TMF).

Principal Investigator (PI)

- Rivedere il CI (iniziale ed emendato) prima della sottomissione al CET e all'AC per l'approvazione.
- Fornire le informazioni rilevanti ai pazienti potenzialmente eleggibili per lo studio, raccogliere il CI firmato e documentarlo all'interno della cartella clinica.
- Fornire ai pazienti in studio eventuali nuove informazioni che potrebbero influire sulla decisione del paziente di rimanere all'interno dello studio.
- Fornire ai pazienti in studio la Lettera al Medico Curante.

5. PROCEDURE

Un soggetto deve volontariamente confermare la sua volontà di partecipare ad uno studio clinico, dopo essere stato informato in maniera esaustiva su tutti gli aspetti dello studio rilevanti per la sua decisione.

Il processo per informare un soggetto e raccogliere la sua volontà di partecipare ad uno studio clinico è documentato attraverso il CI.

Il CI è un documento che include:

- Un foglio informativo con informazioni complete ed esaustive riguardo lo studio proposto, con linguaggio semplice e comprensibile.
- Un modulo di Consenso Informato (CI) che deve essere firmato e datato dal soggetto dopo che ha deciso di partecipare allo studio proposto. Il CI deve essere inoltre firmato e datato dallo Sperimentatore che fornisce le informazioni al soggetto e che gestisce il processo di raccolta del consenso.

Il Medico Curante del paziente deve essere informato della partecipazione del paziente ad uno studio clinico, dopo che il paziente ha fornito l'apposito consenso.

Il processo per informare il Medico Curante è documentato attraverso la Lettera al Medico Curante.

5.1 Processo del Consenso Informato

Il corretto processo del CI si basa sui seguenti elementi:

- Informazioni chiare ed esaustive sullo studio clinico proposto al soggetto in forma orale e scritta dallo Sperimentatore.
- Comprensione delle informazioni fornite e possibilità per il soggetto di porre eventuali domande.
- Disponibilità dello Sperimentatore a rispondere alle domande del soggetto in maniera esaustiva.
- Accettazione volontaria di partecipare allo studio, fornita dal soggetto, senza coercizione e influenza, attraverso la firma e la data del CI approvato dall'AC/CET.

Il linguaggio usato per fornire informazioni orali e scritte riguardo lo studio deve essere non tecnico e comprensibile dal soggetto o dal suo rappresentante legale o dal testimone imparziale, ove applicabile.

Prima di ottenere il CI firmato e datato, lo Sperimentatore ha la responsabilità di fornire informazioni complete, chiarimenti e rispondere alle domande del soggetto. Il soggetto deve avere tempo sufficiente per apprendere i dettagli dello studio prima di decidere se parteciparvi o meno.

La data del processo del CI e la data di firma del CI da parte del soggetto deve essere indicata nel modulo, se le procedure di screening hanno inizio il giorno stesso in cui il CI è firmato dal soggetto e dallo Sperimentatore.

Il CI deve essere firmato e datato personalmente dal soggetto e/o dal suo rappresentante legale e/o dal testimone imparziale e dallo Sperimentatore che ha condotto il processo del CI. Lo Sperimentatore non deve compilare alcun campo dedicato al soggetto.

Il soggetto deve ricevere una copia del consenso firmato e datato.

Inoltre, lo Sperimentatore deve documentare il processo di firma del CI nella cartella clinica del soggetto, indicando il codice dello studio, la(e) tipologia di consensi forniti al soggetto (per esempio, consenso principale, consenso per la gestione dei campioni biologici), il numero di versione e data, e l'orario di firma del consenso, ove richiesto.

Nel caso in cui un emendamento al protocollo riguardi le procedure di studio o fornisca nuove informazioni sulla sicurezza, deve essere redatto un nuovo CI, approvato da AC/CET e fornito ad ogni nuovo potenziale soggetto per lo studio.

Ciascun soggetto ancora partecipante allo studio deve essere informato dallo Sperimentatore, che deve spiegare i fini dell'emendamento e le modifiche. Il soggetto deve avere la possibilità di rivalutare la propria partecipazione allo studio.

Il nuovo CI deve essere firmato e datato dallo Sperimentatore che ha condotto il processo e da:

- Nuovi soggetti candidati per lo studio;
- Soggetti ancora partecipanti allo studio che hanno firmato e datato la precedente versione del CI;
- Soggetti già usciti dallo studio in caso di effetti a lungo termine del prodotto in studio (per esempio tossicità).

5.2 Redazione / aggiornamento del Consenso Informato

Studi clinici condotti presso ASST-PG23 e supportati da FROM – E.T.S.

Lo Sponsor dello studio fornisce il CI al PI coinvolto nella versione più aggiornata e approvata da CET/AC.

Studi clinici promossi da FROM – E.T.S.

Un modello di CI in lingua italiana (o nella lingua ufficiale del Paese in cui è condotto lo studio) deve essere redatto per ciascuno studio clinico.

Il PM/DM redige la bozza del CI in accordo al **Modulo di Consenso Informato (T.CLI02.01)**. La bozza deve essere sottomessa al PI dello studio per revisione. Successivamente, il documento è finalizzato dal PM/DM prendendo in considerazione i commenti del PI.

Nel caso in cui, durante lo studio, siano disponibili nuove informazioni, il CI deve essere aggiornato ed il processo di CI deve essere ripetuto come descritto sopra. La data e la versione del documento devono essere aggiornate.

Come regola generale, il CI è emendato in modalità track-changes. Questa versione è gestita (emessa, archiviata e sottomessa ad AC/CET) insieme alla versione "clean". Questo serve a facilitare la comprensione e l'implementazione dei cambiamenti al documento.

5.3 Trattamento dei dati personali

L'informativa privacy al trattamento dei dati personali è un documento redatto dal PM/DM del promotore e successivamente visionato dal(i) Data Protection Officer (DPO) competente(i) per ciascuno studio clinico.

5.4 Sottomissione del Consenso Informato al Comitato Etico Territoriale e all'Autorità Competente

Qualsiasi versione del CI deve essere approvata dal CET e dall'AC prima del suo utilizzo. La sottomissione del CI al CET/AC è una responsabilità del promotore, così come l'implementazione delle modifiche richieste da CET/AC.

Nel caso di studi promossi da FROM – E.T.S. o supportati da FROM – E.T.S., la sottomissione al CET/AC è eseguita dal PM/DM o personale ASST-PG23 delegato. Essi sono responsabili di implementare qualsiasi modifica al CI richiesta da CET/AC e assicurano la revisione e l'approvazione da parte del PI prima della

sottomissione del CI emendato.

5.5 Circostanze particolari

Testimone imparziale

Nel caso in cui il paziente e/o il suo rappresentante legale non sia in grado di leggere, il CI deve essere firmato e datato da un testimone imparziale, appropriatamente identificato sul CI e presente durante tutta la discussione del CI.

Il processo deve essere documentato in dettaglio all'interno della cartella clinica da parte dello Sperimentatore che raccoglie il CI.

Secondo le ICH-GCP E6R2 1.26, il testimone imparziale è una persona, che sia indipendente dallo studio, che non possa essere influenzata in alcun modo dalle persone coinvolte nello studio, che sia presente alla procedura di ottenimento del consenso informato, se il soggetto o il rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto non siano in grado di leggere, e che legga il modulo di consenso informato e tutte le altre informazioni scritte fornite al soggetto.

Rappresentante legalmente riconosciuto

In alcune circostanze, il consenso del minore o di un adulto incapace di intendere e di volere può essere fornito da un rappresentante legalmente riconosciuto. Questa procedura deve essere effettuata secondo la normativa vigente.

Per gli studi che includono pazienti che possono partecipare solo con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto (per esempio, studi su minori o studi con adulti con severe disabilità mentali), i pazienti devono essere informati riguardo lo studio in modalità compatibili con la loro capacità di intendere, e devono fornire il loro assenso, se capaci, firmando e datando il CI.

Se il paziente incapace recupera la capacità di intendere e di volere (per esempio i pazienti privi di senso) o un minore acquisisce la maggiore età durante la conduzione dello studio, il CI deve essere ottenuto dal paziente. È importante sottolineare che ciò non rappresenta un consenso retrospettivo per il trattamento già fornito, ma il consenso prospettico per continuare la partecipazione allo studio.

Se il paziente diventa incapace durante il corso di uno studio, lo Sperimentatore deve ottenere l'autorizzazione dal rappresentante legalmente riconosciuto per continuare la partecipazione del paziente allo studio.

Secondo le ICH GCP E6 R2 1.37, il rappresentante legalmente riconosciuto è una persona fisica o giuridica o altro organismo autorizzato dalla legge vigente a fornire il consenso, per conto di un soggetto potenzialmente arruolabile, di partecipare ad uno studio clinico.

Pazienti minori

I pazienti minori possono partecipare a studi clinici solo se possono averne un beneficio diretto. Lo studio clinico deve essere direttamente correlato alla condizione clinica di cui soffre il minore, o deve riguardare una patologia relativa solo ai minori.

Il processo del CI è condotto dal PI insieme ai genitori. Se loro accettano la partecipazione del figlio/a allo studio, lo Sperimentatore spiega lo studio al minore in maniera appropriata e con linguaggio comprensibile. Se il minore fornisce il proprio assenso, il CI può essere firmato dai genitori e dallo Sperimentatore che ha condotto il processo del CI.

Il CI firmato dai genitori perde la sua validità al raggiungimento della maggiore età da parte del minore. In questo caso, se il paziente continua lo studio, deve firmare il proprio CI.

Se durante la conduzione dello studio il CI è aggiornato, lo Sperimentatore deve informare i genitori e il minore, e raccogliere la nuova versione del CI firmata in accordo al processo sopra descritto.

Pazienti in situazioni di emergenza

Ai sensi del Regolamento UE n. 536/2014, è possibile acquisire il CI a partecipare a una sperimentazione clinica dopo la decisione di includere il paziente nella sperimentazione clinica a condizione che detta decisione sia presa dal PI in occasione del primo intervento sul paziente, in conformità al protocollo di tale sperimentazione clinica, e tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- a) il paziente non è in grado di fornire il CI preventivo né di ricevere informazioni preventive sulla sperimentazione clinica a causa dell'urgenza della situazione, dovuta a una condizione clinica improvvisa che ne mette in pericolo la vita o ad altra condizione clinica grave;
- b) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione del paziente alla sperimentazione clinica sarà potenzialmente in grado di recare al paziente un beneficio diretto clinicamente rilevante;
- c) non è possibile, entro il periodo di finestra terapeutica, fornire tutte le informazioni preventive e ottenere il CI preventivo dal suo rappresentante legalmente designato;
- d) il PI certifica di non essere a conoscenza di obiezioni alla partecipazione alla sperimentazione clinica sollevate in precedenza dal paziente;
- e) la sperimentazione clinica è direttamente associata alla condizione clinica del paziente, a causa della quale non è possibile ottenere, entro il periodo di finestra terapeutica, il CI preventivo del paziente o del suo rappresentante legalmente designato, né fornire informazioni preventive, e inoltre la sperimentazione clinica è di natura tale da poter essere condotta esclusivamente in situazioni di emergenza;
- f) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per il paziente rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.

Non appena il paziente è in grado di fornire il proprio CI, il PI deve acquisire il CI alla continuazione della partecipazione alla sperimentazione clinica da parte del paziente stesso.

5.6 Lettera al Medico Curante

Il Medico Curante del paziente deve essere informato della partecipazione del paziente allo studio clinico, se il paziente ha fornito l'apposito consenso.

Il Medico Curante deve essere a conoscenza della partecipazione del proprio paziente ad uno studio clinico e di eventuali controindicazioni o potenziali effetti collaterali. Gli Sperimentatori devono fornire tramite il paziente al Medico Curante, in forma scritta, una piena descrizione dello studio e dei farmaci non consentiti, che il Medico Curante deve evitare di prescrivere per malattie concomitanti o inattese. Inoltre, i contatti del PI sono inseriti nella lettera al Medico Curante, in caso di necessità.

Per gli studi promossi da FROM – E.T.S., la lettera è redatta dal PM/DM ed è revisionata e firmata dal PI. La lettera è redatta in accordo alla **Lettera per il Medico Curante (T.CLI02.02)**.

Qualsiasi versione della Lettera al Medico Curante deve essere approvata dal CET prima del suo utilizzo. La sottomissione della Lettera al Medico Curante è una responsabilità del promotore, così come l'implementazione delle modifiche richieste da CET.

Lo Sperimentatore deve registrare la consegna della lettera al paziente all'interno della cartella clinica.

5.7 Cartellino identificativo del paziente

È buona pratica, specialmente per gli studi di Fase I, fornire al paziente un cartellino identificativo che includa i dettagli del team di studio o dell'Unità da contattare in caso di necessità e/o urgenza.

Se il cartellino identificativo non è fornito dallo Sponsor, o nel caso in cui lo studio clinico sia promosso da FROM – E.T.S. o ASST-PG23, il documento deve essere redatto dal PM/DM in accordo alla procedura ospedaliera PSp02PG8MQ7 "Gestione delle emergenze in pazienti inseriti in sperimentazione di fase I".

Il cartellino identificativo deve essere sottomesso al CET/AC per approvazione. Il paziente deve essere istruito dallo Sperimentatore su come tenere ed utilizzare il cartellino identificativo.

Lo Sperimentatore deve documentare la consegna del cartellino identificativo al paziente all'interno della cartella clinica.

5.8 Archivio

Studi clinici promossi da FROM – E.T.S.

I seguenti documenti devono essere conservati nel Trial Master File/Investigator Study File:

- Qualsiasi tipologia di template di CI (originale ed emendato) approvato dal CET/AC insieme alla documentazione dell'approvazione.
- Copia "blank" di qualsiasi tipologia di versione di CI (originale ed emendato) approvato dal CET/AC, insieme alla documentazione dell'approvazione.
- Copia "blank" della Lettera al Medico Curante e del cartellino identificativo (se previsto) fornito al paziente.

Studi clinici condotti presso ASST-PG23 e supportati da FROM – E.T.S.

I seguenti documenti devono essere conservati nell'Investigator Study File:

- Tutti i CI originali firmati e datati da ciascun paziente partecipante allo studio condotto presso ASST-PG23 e archiviati in una sezione confidenziale dell'ISF o nella cartella clinica del paziente.
- Qualsiasi tipologia di template di CI (originale ed emendato) approvato dal CET/AC insieme alla documentazione dell'approvazione.
- Copia "blank" di qualsiasi tipologia di versione di CI (originale ed emendato) approvato dal CE/AC, insieme alla documentazione dell'approvazione.
- Copia "blank" della Lettera al Medico Curante e del cartellino identificativo (se previsto) fornito al paziente.

6. BIBLIOGRAFIA

- Guideline for good clinical practice E6(R2) (CPMP/ICH/135/95).
- Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 Recepimento della direttiva 2001/20/CE relativa all'attuazione della good clinical practice nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali per uso clinico.
- Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 - Attuazione della direttiva 2005 /28/CE recante principi e

linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché' requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali".

- Decreto 21 dicembre 2007 - Indicazioni per la presentazione all'Autorità Competente della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica di un medicinale per uso umano, per la comunicazione di modifiche sostanziali, per la dichiarazione di conclusione della sperimentazione e per la richiesta di parere al Comitato etico.
- Decreto Legislativo 10 agosto 2018, n. 101 Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché' alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati).
- Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101 (Garante per la protezione dei dati personali, Registro dei provvedimenti n. 146 del 5 giugno 2019).
- Decreto Legislativo 30 giugno 2003 n. 196: Codice in materia di protezione dei dati personali.
- Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008.
- Regolamento (UE) n. 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati).
- Determina 19 giugno 2015, n. 809. Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. GU, Serie Generale n.158 del 10.7.2015.
- Regolamento UE N. 536/2014 Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, Sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE.
- Decreto Ministeriale 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 decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.

7. MODELLI/TEMPLATE

- T.CLI02.01/3: Modulo di Consenso Informato
- T.CLI02.02/3: Lettera per il Medico Curante

8. CRONOLOGIA VERSIONI

Versione	Data	Cambiamenti introdotti
1	30 set 2016	Documento iniziale.
2	15 dic 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Revisione generale della procedura. • Inclusione dei dettagli sul CI da fornire ai soggetti minori. • Inserimento riferimento all'utilizzo del cartellino identificativo del paziente, specifico per gli studi di fase I.
3	17 mag 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Traduzione del documento da inglese a italiano. • Aggiornamento logo FROM – E.T.S. • Aggiornamento logo ASST-PG23. • Aggiornamento paragrafo §1. • Aggiornamento paragrafo §3. • Aggiornamento paragrafo §6. • Integrazioni apportate al paragrafo §5.5 per descrivere le diverse modalità di acquisizione dei Consenso Informato. • Integrazioni apportate al modello T.CLI02.01.