

GUIDA ALLA PREDISPOSIZIONE DEI DOCUMENTI DI CUI ALL'ART. 7
PARAGRAFO 1 DEL REGOLAMENTO (UE) n. 536/2014

SOMMARIO

1. Introduzione.....	1
2. Obbligatorietà dell'utilizzo dei moduli predisposti dal Centro di Coordinamento	2
3. Firma dei documenti disciplinati dalla "Guida alla predisposizione dei documenti di cui all'art. 7 paragrafo 1 del regolamento (UE) n. 536/2014"	3
4. Valutazioni accelerate concordate a livello europeo per emergenze di sanità pubblica (Regolamento UE 2022/123, art. 15.2.b).....	3
5. Curriculum Vitae (CV) Sperimentatore Principale (e altri sperimentatori).....	4
6. Dichiarazione di Interessi.....	5
7. Idoneità del sito e delle strutture per la singola sperimentazione	6
8. Modalità di partecipazione dei pazienti e consenso informato.....	7
9. Rimborsi spese e Indennità per i partecipanti alla sperimentazione.....	7

1. Introduzione

Ciascuno Stato membro interessato valuta, in relazione al proprio territorio, la domanda di autorizzazione per una sperimentazione clinica ai sensi del Regolamento sulle sperimentazioni cliniche (UE) n. 536/2014 per quanto riguarda:

- a) la conformità ai requisiti in materia di consenso informato stabiliti al capo V;
- b) la conformità ai requisiti stabiliti al capo V in relazione alla protezione dei soggetti e al consenso informato;
- c) la conformità all'articolo 49 (Idoneità degli individui coinvolti nella conduzione della sperimentazione clinica);
- d) la conformità al GDPR - Regolamento generale sulla protezione dei dati (UE) 2016/679 che ha abrogato la Direttiva 95/46/CE (art. 94 UE/2016/679);
- e) la conformità all'articolo 50 (Idoneità dei siti di sperimentazione clinica);
- f) la conformità all'articolo 76 (Risarcimento dei danni);
- g) la conformità alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto.

Questa guida ha lo scopo di supportare i Promotori e i Centri di sperimentazioni cliniche durante la presentazione in Italia delle domande ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014, qui di seguito denominato «il Regolamento». Nel dettaglio, il presente documento fornisce alcune indicazioni utili

alla predisposizione dei documenti di seguito indicati che gli Sponsor devono inserire nel dossier dello sperimentatore:

- a) Curriculum Vitae (CV) dello Sperimentatore Principale (e degli altri sperimentatori);
- b) Dichiarazione di Interessi;
- c) Idoneità del sito e delle strutture per la singola sperimentazione;
- d) Modalità di partecipazione dei pazienti e consenso informato;
- e) Indennità per i partecipanti alla sperimentazione.

I documenti sopra indicati, sviluppati e approvati dal Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici (di seguito **Centro di coordinamento**) a partire dai modelli elaborati dallo EU Clinical Trials Expert Group, devono essere predisposti e inseriti nel dossier dello Sponsor ma sono pertinenti anche ai sensi della Direttiva 2001/20/CE, di seguito denominata **Direttiva**.

2. Obbligatorietà dell'utilizzo dei moduli predisposti dal Centro di Coordinamento

Il Centro di coordinamento è stato istituito dalla Legge 11 gennaio 2018 n. 3, che attribuisce allo stesso “funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali” (art. 2, comma 1). Ai sensi della Legge, tra i compiti attribuiti al Centro di coordinamento vi è anche il compito di fornire direttive di carattere generale per l'uniformità procedurale (art. 2, comma 3). I moduli e la presente guida hanno il valore, ai sensi della Legge, di direttive di carattere generale volte a fornire uniformità procedurale. Pertanto, i moduli possono essere integrati, laddove necessario, ma non sostituiti da modulistica interna dei Comitati etici. Il Centro di Coordinamento ha inteso, nella elaborazione della modulistica, restare il più aderente possibile ai modelli elaborati dallo EU Clinical Trials Expert Group e l'eccessiva personalizzazione della modulistica da parte dei Comitati vanificherebbe tale intento. I moduli devono essere utilizzati nel formato approvato dal Centro di Coordinamento e nell'ultima versione approvata disponibile nella sezione del portale AIFA dedicata al Centro di Coordinamento (<https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>); gli stessi non devono essere predisposti in carta intestata dell'Ente.

Si precisa che tutti i documenti caricati in CTIS a cura dello Sponsor non necessitano di firma, poiché la firma è automaticamente sostituita dalla sottomissione telematica della sperimentazione in CTIS.

3. Firma dei documenti disciplinati dalla “Guida alla predisposizione dei documenti di cui all’art. 7 paragrafo 1 del regolamento (UE) n. 536/2014”

Nel rinviare a quanto indicato nei paragrafi che seguono con riguardo a ciascun documento, si riassumono di seguito le modalità da adottare con riguardo ai documenti disciplinati dalla presente Guida:

- i. **Documenti a firma dello Sponsor:** per tutti i documenti a firma dello Sponsor non occorre la firma, in quanto automaticamente sostituita dalla sottomissione telematica della sperimentazione in CTIS (vedasi, protocollo, sinossi, ecc.).
- ii. **Curriculum vitae sperimentatore principale:** L’inserimento in CTIS del Curriculum da parte dello Sponsor equivale ad una attestazione implicita di conformità del documento inserito all’originale che lo Sponsor ha ricevuto dallo sperimentatore principale.
- iii. **Dichiarazione di interessi:** Il modello di DoI, predisposto per tutti gli sperimentatori, deve essere inserito nel dossier della domanda inoltrato per la valutazione al Comitato Etico. L’inserimento in CTIS delle DoI equivale ad una attestazione implicita di conformità del documento inserito all’originale che lo Sponsor ha ricevuto dagli sperimentatori. Le DoI dovranno essere aggiornate tramite CTIS anche in momenti successivi all’inizio dello studio qualora intervengano nuovi conflitti di interessi (D. Lgs. 52/2019 e s.m.i., art. 6). Si rinvia alle Clinical Trials Regulation (EU) NO 536/2014 Questions & Answers, Annex IV per la verifica della tipologia di emendamento.
- iv. **Idoneità del sito:** Il modello deve essere firmato dal Legale Rappresentante del sito sperimentale o da un suo delegato, munito dei necessari poteri. L’eventuale delega alla firma deve essere rilasciata per iscritto con data antecedente alla firma del modello stesso. Il modello e l’eventuale delega (qualora il modello non sia firmato dal legale rappresentante) devono essere firmati digitalmente ed inoltrati allo Sponsor per l’inserimento in CTIS. Qualora allo Sponsor venga trasmesso il documento di identità del firmatario, quest’ultimo NON dovrà essere inserito in CTIS.

4. Valutazioni accelerate concordate a livello europeo per emergenze di sanità pubblica (Regolamento UE 2022/123, art. 15.2.b)

Unicamente nelle valutazioni accelerate concordate a livello europeo per emergenze di Sanità pubblica (Regolamento UE 2022/123, art. 15.2.b), si può procedere come segue:

- utilizzare tutta la modulistica standard europea reperibile nella versione aggiornata al seguente indirizzo https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en;
- trasmettere tutta la documentazione in inglese;
- **prima dell’avvio della sperimentazione**, trasmettere la seguente documentazione aggiuntiva:

- i. il consenso informato anche in versione italiana;
- ii. il modello inerente al conflitto di interessi nel formato italiano approvato dal Centro di Coordinamento. Tale modello è aggiuntivo rispetto a quello predisposto secondo la modulistica standard europea. Tale modello è necessario per poter completare le valutazioni di cui all' art. 6 del D. Lgs. 52/2019 e s.m.i..

5. Curriculum Vitae (CV) Sperimentatore Principale (e altri sperimentatori)

L'idoneità di tutti gli sperimentatori principali deve essere verificata nell'ambito della valutazione della parte II, come definito dagli articoli 7 e 49 e dall'Allegato I, Sezione M, Paragrafo 64 e 65 del Regolamento. Pertanto, la qualifica degli sperimentatori principali deve essere descritta in un curriculum vitae predisposto nel formato annesso alla seguente guida. È necessario porre attenzione alla compilazione del CV avendo cura di inserire:

- i. Ogni esperienza lavorativa pertinente rispetto allo studio oggetto di valutazione. Particolare attenzione deve essere posta per le sperimentazioni inerenti alle malattie rare per le quali lo sperimentatore dovrà avere cura di inserire nel CV l'esperienza clinica specifica nella malattia rara oggetto di sperimentazione;
- ii. Ogni esperienza formativa pertinente rispetto allo studio oggetto di valutazione. Lo sperimentatore deve inserire la formazione obbligatoria. Particolare attenzione deve essere posta per le sperimentazioni inerenti alle malattie rare per le quali lo sperimentatore dovrà avere cura di inserire nel CV l'esperienza formativa specifica nella malattia rara oggetto di sperimentazione.

Il Curriculum deve essere aggiornato all'ultima informazione pertinente disponibile. L'inserimento in CTIS del Curriculum da parte dello Sponsor equivale ad una attestazione implicita di conformità del documento inserito all'originale che lo Sponsor ha ricevuto dallo sperimentatore principale.

I Comitati Etici devono valutare, **per ciascun sito sperimentale**, l'idoneità dello sperimentatore¹ principale.

Si ricorda che anche le altre persone coinvolte nella conduzione della sperimentazione clinica, ivi compresi gli altri sperimentatori, devono possedere le competenze adeguate a svolgere il loro compito (REGOLAMENTO UE n. 536/2014, articolo 49 e, Annex I, Section N, Paragrafo 67); questo aspetto viene indicato nella dichiarazione di idoneità del sito, al punto in cui si chiede di "*Specificare le risorse umane disponibili presso il sito e le loro competenze con riferimento allo studio proposto*". È quindi importante che tutti gli sperimentatori partecipanti, principali e non, redigano e tengano aggiornato il proprio

¹ «sperimentatore principale»: uno sperimentatore che guida, in qualità di responsabile, un gruppo di sperimentatori incaricato di condurre una sperimentazione clinica in un determinato sito.

curriculum vitae, secondo il medesimo formato qui allegato, in modo che le loro qualifiche possano essere valutate all'inizio od in corso di svolgimento della sperimentazione (v. anche *infra*, punto 5).

Il modello di CV include campi che comprendono tutte le informazioni richieste nell'Allegato I, Sezione M, Paragrafo 65 del Regolamento. Il modello approvato dal Centro di coordinamento deve essere predisposto dagli sperimentatori, per le parti applicabili, e deve far parte del dossier di domanda.

Ciascuno sperimentatore deve indicare tutte le esperienze pertinenti a prescindere da ruolo svolto.

La disciplina di cui al presente paragrafo è attualmente in approfondimento a livello europeo: il modello potrebbe quindi essere ulteriormente modificato. (Centro di Coordinamento – Circolare n.3/2022).

6. Dichiarazione di Interessi

Al fine di garantire l'indipendenza e la trasparenza delle sperimentazioni, i Comitati Etici devono verificare, per ciascun sito sperimentale, che gli sperimentatori non abbiano interessi finanziari o personali potenzialmente in grado di inficiarne l'imparzialità². Il Comitato Etico nel valutare l'idoneità degli sperimentatori deve anche valutare, per tutti gli sperimentatori e non solo per quello principale, se sussistano condizioni, quali interessi economici, rapporti di coniugio, convivenza o parentela e affiliazioni istituzionali, che potrebbero influenzarne l'imparzialità secondo il Regolamento e la normativa vigente in Italia.

Il modello di Dichiarazione di Interessi (di seguito per brevità **Dol**) include campi che comprendono tutte le informazioni richieste nell'Allegato I, Sezione M, Paragrafo 66 del Regolamento e dal D. Lgs. 52/2019 e s.m.i., art. 6.

Il modello di Dol, predisposto per tutti gli sperimentatori, deve essere inserito nel dossier della domanda inoltrato per la valutazione al Comitato Etico. L'inserimento in CTIS delle Dol equivale ad una attestazione implicita di conformità del documento inserito all'originale che lo Sponsor ha ricevuto dallo sperimentatori. Le Dol dovranno essere aggiornate tramite CTIS anche in momenti successivi all'inizio dello studio qualora intervengano nuovi conflitti di interessi (D. Lgs. 52/2019 e s.m.i., art. 6). Si rinvia alle Clinical Trials Regulation (EU) NO 536/2014 Questions & Answers, Annex IV per la verifica della tipologia di emendamento

(https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619588/Regulation_EU_No_536-2014_Questions-Answers_EN.pdf).

² D.Lgs. 14/05/2019, n. 52, art.6 co.4 "Fatta salva ogni altra disposizione normativa in materia, lo sperimentatore, a tutela dell'indipendenza e dell'imparzialità della sperimentazione clinica, dichiara preventivamente alla struttura presso la quale si svolge lo studio clinico gli interessi finanziari propri, del coniuge o del convivente o di parente entro il secondo grado rispetto allo studio proposto, nonché i rapporti di dipendenza, consulenza o collaborazione, a qualsiasi titolo, con il promotore, in qualunque fase dello studio vengano a costituirsi. Il comitato etico valuta tale dichiarazione nonché l'assenza, nel capitale dell'azienda farmaceutica titolare del farmaco oggetto di studi, di partecipazioni azionarie dello sperimentatore, del coniuge o del convivente, a tutela dell'indipendenza e dell'imparzialità della sperimentazione clinica, anche in momenti successivi all'inizio dello studio qualora intervengano nuovi conflitti di interessi."

Con specifico riferimento ai clinical trial “transitioned” (sperimentazioni approvate ai sensi della Direttiva 2001/20 ed ancora in corso, che dovranno essere trasferite al regime del Regolamento ed inserite in CTIS) si deve procedere come segue:

- Presentare la DoI dello sperimentatore principale.
- Presentare le DoI degli altri sperimentatori solo laddove vi siano attività rilevanti o interessi finanziari, familiari o di altra natura. La mancata presentazione delle DoI degli altri sperimentatori, diversi dallo sperimentatore principale, assume il significato implicito che non vi sia nulla da dichiarare. Questo non esime gli altri sperimentatori dalla successiva presentazione di DoI aggiornate qualora intervengano successivamente conflitti di interessi. (D. Lgs. 52/2019 e s.m.i., art. 6).
- La modalità sopra descritta è da considerarsi applicabile, in via del tutto eccezionale, unicamente per gli studi “transitioned” per i quali è necessario gestire il cambio di normativa dalla CTD alla CTR/alle disposizioni nazionali del D. Lgs. 52/2019 che, a differenza dell'art. 6.1.2.6 del D.M. 21.12.2007, prevedono la valutazione del conflitto di interessi per tutti gli sperimentatori e non solo per lo sperimentatore principale.³

7. Idoneità del sito e delle strutture per la singola sperimentazione

Il Regolamento, Art. 50, Annex I, Section N, Paragrafo 67, dispone quanto segue *“IDONEITÀ DELLE STRUTTURE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO). Il direttore del centro clinico/istituzione che accoglie il sito di sperimentazione clinica o un altro responsabile, a seconda del sistema proprio dello Stato membro interessato, presenta una dichiarazione scritta debitamente giustificata relativa all'idoneità dei siti di sperimentazione clinica, adattata alla natura e all'uso dei medicinali in sperimentazione clinica, che comprenda una descrizione dell'idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane e una descrizione delle competenze.”* Il D.Lgs. 14/05/2019, n. 52 e s.m.i. e i successivi atti attuativi definiscono le procedure autorizzative per lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche. Ciascun sito sperimentale dovrà essere autorizzato, secondo la normativa vigente, e dovrà essere idoneo per lo svolgimento di ciascuna sperimentazione (c.d. idoneità sito specifica).

L'idoneità sito specifica delle strutture deve essere considerata nell'ambito della valutazione della parte II, come definito dall'articolo 7 del Regolamento. Con riguardo alla valutazione del personale, si rammenta che il modello deve essere compilato avendo cura di dare evidenza che tutto il personale coinvolto nella conduzione di una sperimentazione clinica sia qualificato, in termini di istruzione,

³ Annex I, Section M, Paragrafo 66 “Any conditions, such as economic interests and institutional affiliations, that might influence the impartiality of the **investigators** shall be presented.”

formazione ed esperienza, ad assolvere ai propri compiti rispetto alla specifica sperimentazione oggetto di approvazione.

Il modello di idoneità sito specifica include campi che comprendono tutte le informazioni richieste nell'Allegato I, Sezione N, Paragrafo 67 del Regolamento. Laddove le informazioni richieste in questo modello siano fornite altrove nel dossier di domanda, è sufficiente far riferimento al documento anziché ripetere le informazioni.

La disciplina di cui al presente paragrafo è attualmente in approfondimento a livello europeo: il modello potrebbe quindi essere ulteriormente modificato. (Centro di Coordinamento - Circolare n.3/2022).

Il modello deve essere firmato dal Legale Rappresentante del sito sperimentale o da un suo delegato, munito dei necessari poteri. L'eventuale delega alla firma deve essere rilasciata per iscritto con data antecedente alla firma del modello stesso. Il modello e l'eventuale delega (qualora il modello non sia firmato dal legale rappresentante) devono essere **firmati digitalmente** ed inoltrati allo Sponsor per l'inserimento in CTIS. Qualora allo Sponsor venga trasmesso il documento di identità del firmatario, quest'ultimo NON dovrà essere inserito in CTIS.

8. Modalità di partecipazione dei pazienti e consenso informato

L'adeguatezza delle modalità di partecipazione dei soggetti nello studio e delle modalità per ottenere il consenso informato deve essere considerata nell'ambito della valutazione della Parte II, come previsto dall'articolo 7 del Regolamento.

L'adeguatezza delle modalità di partecipazione dei soggetti nello studio e delle modalità per ottenere il consenso informato deve essere valutata secondo la normativa vigente e secondo le indicazioni del Centro di coordinamento "Linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche" consultabili al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>.

9. Rimborsi spese e Indennità per i partecipanti alla sperimentazione

Non sono ammessi rapporti economici diretti tra i pazienti e gli sponsor e/o gli sperimentatori. La copertura dei rimborsi spese/indennità deve essere effettuata esclusivamente attraverso l'amministrazione del Centro sperimentale che attuerà le proprie procedure in materia.

Non sono considerati incentivi finanziari i rimborsi delle spese direttamente sostenute per la partecipazione allo studio quali, ad esempio, spese per alloggio, vitto. Tali rimborsi potranno essere riconosciuti anche ad un accompagnatore nel caso di persone che non siano in grado di spostarsi in autonomia. I rimborsi spese e la loro motivazione dovranno essere valutati e approvati dal Comitato Etico competente.

Il DM 21 dicembre 2007 è applicabile unicamente alle sperimentazioni avviate ai sensi della Direttiva 2001/20.

Il Regolamento non consente incentivi o benefici finanziari ai soggetti o ai loro rappresentanti legalmente designati, ad eccezione di una indennità compensativa per i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica, adeguatamente documentati, che può essere riconosciuta a minori e disabili, ivi compresi i loro legali rappresentanti, e alle donne in stato di gravidanza. L'indennità compensativa per i mancati guadagni, direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione, può essere riconosciuta anche per l'accompagnatore di pazienti che siano impossibilitati a viaggiare da soli quali, ad esempio, i pazienti minorenni, i soggetti incapaci, i pazienti fragili. (art. 31, 32 e 33 Regolamento UE n. 536/2014)

Le richieste di indennità e la loro motivazione dovranno essere valutate e approvate dal Comitato Etico competente. Le indennità non devono essere utilizzate per compensare la violazione dei diritti e della sicurezza dei partecipanti e non devono determinare condizionamenti indebiti.

La disciplina di cui al presente paragrafo è attualmente in approfondimento a livello europeo: il modello potrebbe quindi essere ulteriormente modificato. (Centro di Coordinamento - Circolare n.3/2022).

Componenti del Centro di Coordinamento

Carlo Maria Petrini (Presidente)

Gianni Tognoni (Vicepresidente)

Giovanni Barosi

Paolo Bruzzi

Mario Guerrieri

Tommasina Iorno

Agostino Migone De Amicis

Maria Luisa Moro

Renzo Pegoraro

Maria Platter

Patrizia Popoli

Giuseppe Remuzzi

Angelo Ricci

Franco Rossi

Antonella Eliana Sorgente