

**GUIDA ALLA VALUTAZIONE DI CUI ALL'ART 7 DEL REGOLAMENTO (UE) n. 536/2014, DA  
PARTE DEI COMITATI ETICI TERRITORIALI**

**SOMMARIO**

|                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introduzione .....                                                                                                               | 1  |
| 2. Obbligatorietà dell'utilizzo dei moduli predisposti dal Centro di Coordinamento .....                                            | 3  |
| 3. Utilizzo dei portali .....                                                                                                       | 4  |
| 4. Firma dei documenti .....                                                                                                        | 4  |
| 5. Valutazioni accelerate concordate a livello europeo per emergenze di sanità pubblica (Regolamento UE 2022/123, art. 15.2.b)..... | 4  |
| 6. Curriculum Vitae ("CV") Sperimentatore Principale (e altri sperimentatori) .....                                                 | 5  |
| 7. Dichiarazione di Interessi dello sperimentatore principale (e altri sperimentatori) .....                                        | 6  |
| 8. Idoneità del sito e delle strutture per la singola sperimentazione .....                                                         | 7  |
| 9. Modalità di partecipazione dei pazienti e consenso informato .....                                                               | 8  |
| 10. Rimborsi spese e Indennità Compensativa per i partecipanti alla sperimentazione .....                                           | 9  |
| 11. Clinical Trials Regulation (EU) 536/20141 e General Data Protection Regulation (EU) 2016/679.....                               | 11 |
| 12. Contratti per sperimentazione clinica su medicinali e dispositivi medici .....                                                  | 11 |
| 13. Acronimi.....                                                                                                                   | 13 |

**1. INTRODUZIONE**

Ciascun Comitato Etico Territoriale ("CET") incaricato di valutare la parte II della domanda di autorizzazione per una sperimentazione clinica ai sensi del Regolamento sulle sperimentazioni cliniche (UE) n. 536/2014 ("Regolamento") deve valutare la conformità:

- a) ai requisiti in materia di consenso informato stabiliti al capo V;
- b) ai requisiti stabiliti al capo V in relazione alla protezione dei soggetti e al consenso informato;
- c) all'articolo 49 ("*Idoneità degli individui coinvolti nella conduzione della sperimentazione clinica*");

- d) al General Data Protection Regulation (“**GDPR**”) - Regolamento generale sulla protezione dei dati (UE) 2016/679 che ha abrogato la Direttiva 95/46/CE (art. 94 UE/2016/679);
- e) all'articolo 50 (“*Idoneità dei siti di sperimentazione clinica*”);
- f) all'articolo 76 (Risarcimento dei danni);
- g) alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto.

Dagli incontri con i CET è emersa una potenziale criticità derivante dalla disomogeneità di valutazione, da parte dei CET, dei documenti dei fascicoli di domanda di autorizzazione. A tale riguardo, si ritiene opportuno ricordare che i CET hanno il compito e la responsabilità di esaminare l'intero fascicolo (protocollo e suoi allegati, contratto di sperimentazione, consenso informato e informativa privacy) in modo da rendere il parere del CET completo ed effettivamente valevole sull'intero territorio nazionale. Il blocco di molti studi a livello dei Centri, a valle del parere e dell'autorizzazione tramite CTIS, costituisce uno dei fattori di svantaggio competitivo per l'Italia rispetto ad altri Paesi UE come sede principale di sperimentazioni.

I documenti di seguito indicati sono stati approvati dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitanti Etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici (“**CCNCE o "Centro di Coordinamento"**”) a partire dai modelli elaborati a livello europeo (“**Modelli EU**”):

- a) Curriculum Vitae (“**CV**”) dello Sperimentatore Principale.
- b) Dichiarazione di Interessi (“**DoI**”) dello sperimentatore principale.
- c) Idoneità del sito e delle strutture per ogni singola sperimentazione.
- d) Modalità di partecipazione dei pazienti e consenso informato.
- e) Indennità e/o rimborsi spese per i partecipanti alla sperimentazione.

La presente “*Guida a supporto della valutazione da parte dei Comitanti Etici Territoriali n. 536/2014*” (“**Guida**”) sostituisce la

- o “*Guida alla valutazione dei Comitanti Etici Territoriali, dei documenti di cui all'art.7 paragrafo 1 del Regolamento (UE) n. 536/2014*”;
- o circolari, dalla n° 1 alla n° 7, adottate nel mandato del CCNCE nominato con il DM 25 maggio 2021

ed ha lo scopo

- a) di supportare la predisposizione della documentazione relativa alla parte II delle domande ai sensi del Regolamento e agevolare la relativa valutazione da parte dei CET;

- b) di disciplinare gli aspetti di pertinenza della normativa nazionale che non sono disciplinati dal Regolamento o dalle *Questions and Answers Document – Regulation (EU) 536/2014* (“**Q&A**”) nella versione vigente;
- c) di raccogliere in un unico documento i quesiti maggiormente frequenti pervenuti nel periodo maggio 2021- maggio 2024.

## 2. OBBLIGATORIETÀ DELL'UTILIZZO DEI MODULI PREDISPOSTI DAL CENTRO DI COORDINAMENTO

Il CCNCE è stato istituito dalla Legge 11 gennaio 2018 n. 3 (“**Legge**”) 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 da parte dei comitati etici (art. 2, comma 3). Il Centro di Coordinamento ha inteso, nella elaborazione della modulistica, restare il più aderente possibile ai Modelli EU e la personalizzazione della modulistica da parte dei CET vanificherebbe tale intento. I moduli potranno anche non essere predisposti in carta intestata dell'Ente.

Nel dettaglio dovranno essere utilizzati i seguenti Modelli:

- o I **Modelli EU**, nell'ultima versione disponibile ([https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en)), dovranno essere utilizzati per i seguenti moduli.
  - a) Curriculum Vitae (“**CV**”) dello Sperimentatore Principale.
  - b) Idoneità del sito e delle strutture per la singola sperimentazione.
- o I modelli del **CCNCE**, nell'ultima versione disponibile (<https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>), fatto salvo quanto previsto al paragrafo 4, devono essere utilizzati per i seguenti moduli:
  - a) Dichiarazione di Interessi (“**DoI**”).
  - b) Modalità di partecipazione dei pazienti e consenso informato.
  - c) Indennità e/o rimborsi spese per i partecipanti alla sperimentazione.

I modelli EU e del CCNCE vengono periodicamente aggiornati. Tuttavia, qualora siano state avviate valutazioni utilizzando precedenti versioni della modulistica, perfezionate in data antecedente alla pubblicazione delle nuove versioni, i CET non dovranno nuovamente richiedere la predisposizione dei Modelli.

### 3. UTILIZZO DEI PORTALI

L'art. 6 comma 3 del DM 30 gennaio 2023 prevede **Pobbligo per i CET di scaricare da CTIS/OsSC** la documentazione necessaria per le loro valutazioni e i conseguenti pareri. I CET non possono quindi richiedere agli Sponsor il caricamento della documentazione su altri portali.

**Viceversa, il caricamento sul portale del Centro, ai fini della negoziazione di contratti, budget, etc. è questione che rileva nei rapporti fra Promotore e Centro stesso che, a differenza dei CET, non ha accesso né a CTIS né a OsSC.** L'utilizzo di piattaforme o portali costituisce il modo con il quale ciascun Centro, in luogo della trasmissione via PEC o mail, nell'ambito della propria organizzazione tecnico-amministrativa, acquisisce dalle proprie controparti contrattuali (sponsor e/o CRO, che ne sono in possesso) le informazioni necessarie per la negoziazione e stipula dei contratti di sperimentazione, la messa a punto dei relativi budget e l'elaborazione di ogni altro atto sito-specifico che consenta l'avvio della sperimentazione o studio.

### 4. FIRMA DEI DOCUMENTI

Nel rinviare a quanto indicato nei paragrafi che seguono, si riassumono le modalità da adottare 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:** si rinvia a quanto precisato al paragrafo 6.
- iii. **Dichiarazione di interessi:** si rinvia a quanto precisato al paragrafo 7.
- iv. **Idoneità del sito:** si rinvia a quanto precisato al paragrafo 8.

### 5. 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:

- Sono utilizzabili i Modelli EU anche per: DoI, consenso informato e Indennità e/o rimborsi spese per i partecipanti alla sperimentazione;
- la documentazione può essere trasmessa in inglese;

- **prima dell'avvio della sperimentazione** deve essere acquisita dai CET la seguente documentazione aggiuntiva:
  - i. il consenso informato anche in versione italiana;
  - ii. il modello inerente al conflitto di interessi dello sperimentatore principale nel formato approvato dal Centro di Coordinamento. Tale modello è aggiuntivo rispetto a quello predisposto secondo i Modelli EU ed è necessario per poter completare le valutazioni di cui all' art. 6 del D. Lgs. 52/2019 e s.m.i.

## **6. 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 come indicato al paragrafo 2.

In CTIS deve essere caricato solo il curriculum dello sperimentatore principale.

Il CV deve riportare:

- 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.

Il modello di CV include campi che comprendono tutte le informazioni richieste nell'Allegato I, Sezione M, Paragrafo 65 del Regolamento. Il modello deve essere predisposto dagli sperimentatori principali, per le parti applicabili, e deve far parte del dossier di domanda. Ciascuno sperimentatore principale deve indicare tutte le esperienze pertinenti a prescindere dal ruolo svolto.

I CET devono valutare, **per ciascun sito sperimentale**, l'idoneità dello sperimentatore principale<sup>1</sup>.

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 proprio compito (Regolamento UE n. 536/2014, articolo 49 e, Allegato I, Sezione 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 no, redigano e tengano aggiornato il proprio curriculum vitae, secondo il medesimo formato qui allegato, in modo che le loro qualifiche possano essere valutate sempre, all'inizio o in corso di svolgimento della sperimentazione. L'aggiornamento del CV da parte di tutti gli sperimentatori è necessario al fine di consentire allo Sperimentatore principale di tenere aggiornato l'elenco delle persone qualificate a cui delegare compiti significativi inerenti allo studio. (DM 15 luglio 1997, Allegato 1, p.to 1.34 e 4.1.5).

## **7. DICHIARAZIONE DI INTERESSI DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE (E ALTRI SPERIMENTATORI)**

Il CET deve valutare l'idoneità dello sperimentatore principale e deve verificare 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 DoI dello sperimentatore principale deve essere inserito nel dossier della domanda e inoltrato per la valutazione al CET e caricato in CTIS. Il modello di DoI elaborato dal CCNCE 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.

L'inserimento in CTIS della DoI equivale ad una attestazione implicita di conformità del documento inserito all'originale che lo Sponsor ha ricevuto dallo sperimentatore principale. La DoI dello sperimentatore principale dovrà essere aggiornata 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 Q&A per la tipologia di emendamento.

Con riferimento alle modalità di compilazione della **Tabella 1.A "Ruolo/carica ricoperta presso il/i Promotore/i della sperimentazione e/o in generale con l'industria farmaceutica relativamente a un particolare prodotto/gruppo di prodotti"** si precisa quanto segue: il PI deve indicare il rapporto/attività con il Promotore dello studio per il quale compila la dichiarazione oppure con Promotori di studi che sperimentano prodotti affini a quello oggetto di sperimentazione.

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

A titolo esemplificativo:

- i. se il PI non ricopre alcun ruolo/carica con il Promotore della sperimentazione per la quale compila la dichiarazione ed è PI di studi che sperimentano prodotti affini a quello oggetto di sperimentazione, nella tabella 1.A sarà indicata l'attività rilevante svolta;
- ii. se il PI non ricopre alcun ruolo/carica con il Promotore della sperimentazione per la quale compila la dichiarazione ed è PI di studi che sperimentano prodotti NON affini a quello oggetto di sperimentazione, nella tabella 1.A non sarà indicata alcuna attività rilevante svolta.

È necessario garantire l'indipendenza e la trasparenza delle sperimentazioni affinché sia garantito che, per ciascun sito sperimentale, gli sperimentatori non abbiano interessi finanziari o personali potenzialmente in grado di inficiarne l'imparzialità<sup>2</sup>. Lo Sperimentatore principale, in quanto responsabile del gruppo sperimentale, ha la responsabilità di predisporre e aggiornare l'elenco delle persone qualificate alle quali abbia delegato compiti significativi relativi allo studio (DM 15 luglio 1997, Allegato 1, p.to 1.34 e 4.1.5). Pertanto, lo Sperimentatore principale deve aver cura di raccogliere le DoI di ciascuno sperimentatore e verificare che i) le DoI di tutti gli sperimentatori siano sempre aggiornate ii) non ci siano conflitti di interesse in atto; e laddove presenti deve provvedere come previsto dalla normativa vigente.

## 8. IDONEITÀ DEL SITO E DELLE STRUTTURE PER LA SINGOLA SPERIMENTAZIONE

Il Regolamento, all'art. 50, Allegato I, Sezione 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

---

<sup>2</sup> Art.6 co.4 del D.lgs. 14/05/2019, n. 52 "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".

deve essere compilato in modo da dare evidenza che tutto il personale coinvolto nella conduzione di una sperimentazione clinica sia qualificato, in termini di istruzione, 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.

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 e non deve essere caricata in CTIS. Il modello deve essere firmato digitalmente con firma PADES o equivalente e inserito in CTIS.

Con riguardo alle modalità di compilazione del modulo si precisa quanto segue:

- i. Nella prima pagina del modulo è presente il campo “**numero identificativo del centro**”: tale campo non è obbligatorio per l'Italia.
- ii. Se in occasione di un emendamento al protocollo vengono apportati degli aggiornamenti a punti direttamente indicati nel modulo/ indirettamente richiamati dallo stesso, che determinano modifiche sulla valutazione inerente all'idoneità del sito, quest'ultimo deve essere aggiornato.

## 9. 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 i) nell'ambito della valutazione della Parte II, come previsto dall'articolo 7 del Regolamento e ii) 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>. (“**Linee di indirizzo**”). L'utilizzo dei moduli di Consenso informato pubblicati dal CCNCE non è obbligatorio e le Linee di indirizzo richiamano al rispetto dei requisiti fondamentali del consenso informato. Il consenso informato può essere firmato in modalità digitali in ottemperanza alla normativa vigente.

A fronte di quesiti pervenuti, si precisa quanto segue:

- o **Inclusione Competitiva:** Gli sperimentatori hanno il dovere di informare il paziente della tipologia competitiva di inclusione e delle conseguenze che lo stesso determina. Pertanto, l'informativa ed il consenso informato somministrato al paziente nelle sperimentazioni multicentriche ad inclusione



competitiva<sup>3</sup> dovrà precisare in modo chiaro che il paziente sta accettando di essere incluso in una sperimentazione competitiva e quindi potrebbe non essere effettivamente incluso, anche se ha già prestato il suo consenso, nel caso in cui sia stato raggiunto il numero massimo di pazienti includibili.

- **Rimborsi spese ed indennità compensativa:** Il consenso informato di tutte le sperimentazioni devono contenere, in modo chiaro e comprensibile, tutte le informazioni inerenti ai rimborsi spese e alle indennità compensative eventualmente previste per la partecipazione allo studio.
- **Continuità Terapeutica:** Nel Consenso informato dovranno essere precisate le informazioni inerenti alla continuità terapeutica di cui al paragrafo 12 della presente Guida.

## 10. RIMBORSI SPESE E INDENNITÀ COMPENSATIVA PER I PARTECIPANTI ALLA SPERIMENTAZIONE

Il Decreto 21/12/2007 (“Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico”) risulta ancora in vigore. Tuttavia, **non possono più ritenersi applicabili, in regime di Regolamento, le previsioni del punto 6.1.2.8 del D.M, 21 dicembre 2007** secondo cui (i) *“l'eventuale indennità per mancato guadagno è possibile solo per i volontari sani partecipanti alla sperimentazione”*, (ii) eventuali rimborsi di spese devono limitarsi a quelle *“spese sostenute dai pazienti per recarsi nel centro di sperimentazione, ... solo se la sperimentazione clinica venga svolta in centri altamente specializzati (presenti solo in alcune Regioni), ... determinando la necessità di lunghi tragitti da parte dei pazienti”*, e le stesse per di più (iii) sono ritenute prevedibili nei soli casi in cui ciò *“coinvolga patologie particolari o rare”*.

Resta invece valido il principio generale secondo cui *“l'eventualità di una copertura economica per le spese "vive" sostenute e documentate dai pazienti coinvolti nello studio può essere presa in considerazione”*. Ciò comporta la necessità che il **“Fascicolo di Domanda Iniziale” (Allegato 1 del Regolamento) includa specificamente “informazioni sulle operazioni finanziarie e sulle indennità corrisposte ai soggetti e allo sperimentatore/al sito per la partecipazione alla sperimentazione clinica”** (paragrafo P. punto 70).

In base al Regolamento, quindi, può essere riconosciuta:

- i. **L'Indennità Compensativa**, e cioè l'indennità per mancato guadagno e il rimborso spese sostenute per la partecipazione allo studio (es. spese per alloggio, vitto, trasporti, ecc.), può essere riconosciuta ai soggetti ricompresi nelle categorie di cui agli artt. 31-34 del Regolamento. L'Indennità Compensativa (e cioè

---

<sup>3</sup> Si definiscono sperimentazioni multicentriche ad inclusione competitiva quelle che prevedono un periodo di inclusione suscettibile di modifiche in funzione dell'andamento a livello internazionale e che prevedono l'automatica chiusura dell'inclusione da parte dello Sponsor al raggiungimento del numero massimo di pazienti previsti.

rimborso spese e mancato guadagno) può essere riconosciuta anche per l'accompagnatore di pazienti che siano impossibilitati a viaggiare da soli. Resta inteso che il contratto tra il Promotore e il Centro sperimentale ("Centro"), oltre a disciplinare la possibilità di riconoscimento dell'Indennità Compensativa, deve prevederne sia i criteri di accesso che le modalità di erogazione e di documentazione delle spese sostenute.

- i. **Il Rimborso spese, che a differenza della Indennità compensativa non può coprire il mancato guadagno derivante dalla partecipazione allo studio**, può essere riconosciuto alle condizioni previste dal protocollo e dal Contratto anche a categorie ulteriori rispetto a soggetti incapaci, minori e donne in gravidanza. Il rimborso spese può essere riconosciuto anche per l'accompagnatore di pazienti che siano impossibilitati a viaggiare da soli. Resta inteso che il contratto tra il Promotore e il Centro, oltre a disciplinare la possibilità di riconoscimento del rimborso spese, deve prevederne sia i criteri di accesso che le modalità di erogazione.

La materiale erogazione dei Rimborsi spese e delle Indennità Compensative può essere effettuata, anziché da personale dipendente di ciascun centro sperimentale, da organizzazioni specializzate ("**Fornitore di servizi**"), incaricate di svolgere tale attività mediante la stipula, in forma scritta, di specifici contratti. Si deve, tuttavia, assicurare che l'erogazione mediante Fornitore di servizi non arrechi in alcun caso pregiudizio al principio fondamentale che vieta i rapporti economici diretti tra i pazienti e gli sponsor e/o gli sperimentatori e in generale all'indipendenza e autonomia dei pazienti e degli sperimentatori. Si ritengono costituire garanzia **minima** a tal fine:

- 1) un'adeguata verifica da parte del Centro, preventiva alla stipula del contratto, mirante ad acquisire informazioni sull'attività e l'esperienza del Fornitore di servizi – in particolare se proposto dal promotore, e sulla sua indipendenza;
- 2) la stipula, in forma scritta, di un contratto fra Centro e Fornitore di servizi che preveda fra l'altro:
  - i. il pagamento del Fornitore di servizi da parte del Centro, quale corrispettivo dello svolgimento dei servizi specifici attinenti alla gestione dei rimborsi, con provvista da fornirsi da parte del promotore;
  - ii. la dichiarazione del Fornitore di servizi, sotto propria responsabilità, di non ricevere alcun altro corrispettivo, dal promotore o da terzi per il medesimo titolo;
  - iii. l'obbligazione contrattuale, assunta direttamente dal Fornitore di servizi nei confronti del Centro (con accollo esplicito ed esclusivo di ogni e qualsiasi responsabilità al riguardo), di non comunicare, trasmettere o rivelare in alcun modo i dati personali o altri elementi identificativi dei pazienti e/o degli altri aventi titolo al Rimborso spese o all'Indennità Compensativa al promotore profit (cfr. art. 1, comma 1, lettera r, D. lgs. 200/2007) della sperimentazione;
  - iv. la nomina del Fornitore di servizi a responsabile del trattamento dei dati personali da parte del Centro cosicché abbia una responsabilità diretta in caso di *data breach*.

Da ultimo si precisa che

- a) L'erogazione di indennità compensativa (soggetti di cui agli artt. 31-34 del Regolamento)
  - o deve coprire solo **i mancati guadagni e le spese effettivamente documentabili** dai pazienti, ed eventuali accompagnatori, per recarsi nel centro di sperimentazione;
  - o non deve essere riferita a spese già a carico del Servizio Sanitario Nazionale o che il paziente avrebbe dovuto comunque sostenere autonomamente per la cura della propria patologia;
  - o non deve essere utilizzata, in via diretta o indiretta, per compensare la violazione di diritti e della sicurezza dei partecipanti o per determinarne condizionamenti indebiti.
  
- b) L'erogazione dei rimborsi spese
  - o deve essere limitata a spese effettivamente sostenute dai pazienti, ed eventuali accompagnatori, per recarsi nel centro di sperimentazione;
  - o non deve essere riferita a spese già a carico del Servizio Sanitario Nazionale o che il paziente avrebbe dovuto comunque sostenere autonomamente per la cura della propria patologia;
  - o non può essere utilizzata, in via diretta o indiretta, per compensare la violazione di diritti e della sicurezza dei partecipanti e per determinarne condizionamenti indebiti.

## 11. CLINICAL TRIALS REGULATION (EU) 536/2014 E GENERAL DATA PROTECTION REGULATION (EU) 2016/679

Il Regolamento 536/2014 prevede una valutazione unica della domanda ed un parere da parte del CET competente, con valenza per l'intero territorio nazionale. La valutazione del CET costituisce il parametro dell'adeguatezza e della aderenza del protocollo, e di tutti i suoi elementi costitutivi, anche alla normativa privacy. Infatti, come precisato nelle indicazioni del portale CTIS (Section 'Forms and MSC'), alla domanda devono essere allegati, nella parte I, uno "Statement of compliance with Regulation (EU) 2016/679 (GDPR)" e, nella parte II, una verifica della "*Compliance with national requirements on data protection*". A valle del parere del CET e dell'autorizzazione della sperimentazione da parte dell'Autorità competente, centro e promotore sono le parti del contratto (sito-specifico) di sperimentazione ed è loro autonoma facoltà (e responsabilità) accettare o meno quanto valutato ed autorizzato.

## 12. CONTRATTI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI E DISPOSITIVI MEDICI

Il Centro di coordinamento ha adottato i seguenti Schemi di Contratto:

- 1) Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali;

- 2) Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica indipendente su medicinali;
- 3) Contratto per la conduzione di indagine clinica su dispositivo medico non marcato CE;
- 4) Contratto per la conduzione di indagine clinica su dispositivo medico marcato CE ma utilizzato al di fuori dell'ambito della sua destinazione d'uso.

**Tali Schemi di Contratto, ai sensi e per gli effetti dell'art. 2 della Legge, costituiscono il contenuto minimo che va rispettato con possibilità di integrarlo laddove tali integrazioni non confliggano con il contenuto minimo.**

L'adozione degli Schemi di Contratto non deve portare ad irrigidimenti dei CET/Sponsor; pertanto, sono accettabili integrazioni che non confliggano con i contenuti minimi degli Schemi contrattuali. Queste ultime sono soggette alla negoziazione delle parti e non devono essere, di norma, oggetto di quesiti per il CCNCE.

Gli Schemi di Contratto possono essere modificati solo in via del tutto eccezionale e residuale senza la previa approvazione del CCNCE. Tuttavia, le modifiche, oltre a dover essere segnalate nel contratto ("punto I" delle premesse dello schema tipo), devono essere segnalate al CCNCE unitamente alle motivazioni di carattere eccezionale che hanno determinato la necessità di procedere alla stipula di un contratto che si discosta dai contenuti minimi riportati negli Schemi adottati dal CCNCE. La segnalazione è necessaria sia per il monitoraggio che per valutare futuri adeguamenti degli Schemi.

Il Centro di coordinamento, a fronte di alcuni quesiti pervenuti, precisa quanto segue:

- i. **Parti del Contratto:** Il Promotore della Sperimentazione può delegare, mediante un contratto scritto, una parte o la totalità, dei suoi compiti ad una persona fisica o a una Società (ad es. CRO delegata anche alla stipula del Contratto). Se il Promotore è stabilito al di fuori dell'Unione Europea, ai sensi dell'art. 74 del Regolamento Europeo, deve aver conferito mandato con rappresentanza ad una persona fisica o giuridica stabilita nell'Unione Europea in qualità di suo Rappresentante legale. Tuttavia, tale delega non modifica la Responsabilità del Promotore (Art. 71 del Regolamento). Pertanto, le situazioni, i diritti e gli obblighi connessi al ruolo di Promotore, anche se formalmente delegati a persone fisiche o giuridiche differenti dallo stesso, continueranno ad essere riferibili al Promotore stesso che ne sarà il responsabile ultimo. Copia del Mandato con rappresentanza, e delle successive modifiche, deve essere inserita nel Trial Master file.
- ii. **Principio di continuità terapeutica:** Il principio di continuità terapeutica non compare come obbligo in un decreto o regolamento specifico, ma è parte integrante delle GCP, dal momento che la dichiarazione di Helsinki, dalla quale le GCP traggono fondamento, recita all'articolo 34: "*prima di una sperimentazione clinica, sponsor, ricercatori e governi dei paesi coinvolti dovrebbero prevedere disposizioni affinché i soggetti coinvolti nella ricerca che hanno tratto beneficio dall'intervento in studio possano continuare ad accedervi anche a*

*sperimentazione conclusa. Queste informazioni devono essere comunicate ai partecipanti in occasione del consenso informato*". La competenza e la responsabilità circa la valutazione della sussistenza di un beneficio clinico competono allo Sperimentatore Principale. Tra gli strumenti per garantire questa continuità terapeutica possono essere compresi studi ad hoc (p.es. expanded access oppure open label extension) riservati alla popolazione che ha partecipato al trial, oppure programmi di uso compassionevole o altre soluzioni regolatorie. Nel maggior interesse del paziente, le informazioni riguardanti il modo per garantire la continuità terapeutica devono essere contenute nell'informativa e nel modello di consenso informato relativo al protocollo sperimentale e comunicate ai partecipanti in occasione della sottoscrizione del consenso informato. Laddove tali informazioni non fossero presenti, devono essere chiesti al promotore chiarimenti in sede di valutazione della sperimentazione clinica, al fine di verificare eventuali condizioni legate al particolare disegno clinico che possano rendere tale continuità incompatibile con il disegno di sperimentazione in questione e la relativa integrità dei dati. Eventuali motivi che determinino una indisponibilità del promotore a garantire la continuità terapeutica dovranno essere precisati per iscritto da parte del Promotore all'Ente ed essere valutati dal Comitato etico. L'informazione circa la disponibilità o meno del Promotore ad assicurare l'accesso post-trial al farmaco di cui sopra, con i correlati motivi, dovrà essere resa palese ai partecipanti alla sperimentazione nei documenti di consenso informato, che in caso di motivi sopravvenuti dovranno essere aggiornati.

iii. **Legge regolatrice e foro competente:** Il CCNCE ritiene di lasciare alle parti la libertà di scelta, ma raccomanda il riferimento alla sede del Promotore, soprattutto nel caso di contesti multicentrici internazionali. Quando i centri sono centinaia in tutto il mondo, le regolamentazioni contrattuali delle sperimentazioni (e la soluzione di possibili controversie) devono potersi uniformare al di là dei confini e dei particolarismi locali. Il Centro di coordinamento ritiene che l'individuazione della legge regolatrice e del foro del promotore possa in tali casi incoraggiare la localizzazione in Italia di sperimentazioni cliniche importanti.

### 13. ACRONIMI

**CCNCE o Centro di Coordinamento** = Centro Coordinamento Nazionale Comitanti Etici.

**CET** = Comitanti Etici Territoriali.

**CTIS** = Clinical Trial Information System.

**CTR** = Clinical Trial Regulation.

**CV** = Curriculum Vitae.

**DoI** = Declaration of Interest.

**EU-CTEG** = EU Clinical Trials Expert Group.

**GDPR** = General Data Protection Regulation.

**Modelli EU** = Modulistica elaborata a livello europeo.

**Modulistica CCNCE** = Modulistica approvata dal Centro di Coordinamento dei Comitati Etici.

**Q&A** = Questions and Answers Document – Regulation (EU) 536/2014.

**Regolamento** = Regolamento (UE) n. 536/2014.

Il Presidente del CCNCE  
*(Carlo M. Petrini)*

## **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*