

GUIDA ALLA VALUTAZIONE, DA PARTE DEI COMITATI ETICI  
TERRITORIALI, 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) .....	3
6. Dichiarazione di Interessi dello sperimentatore principale (e altri sperimentatori) .....	4
7. Idoneità del sito e delle strutture per la singola sperimentazione .....	5
8. Modalità di partecipazione dei pazienti e consenso informato .....	6
9. Rimborsi spese e Indennità per i partecipanti alla sperimentazione .....	6
10. ACRONIMI .....	8

**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, in relazione al proprio territorio, la conformità:

- ai requisiti in materia di consenso informato stabiliti al capo V;
- ai requisiti stabiliti al capo V in relazione alla protezione dei soggetti e al consenso informato;
- all'articolo 49 (Idoneità degli individui coinvolti nella conduzione della sperimentazione clinica);
- 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);
- all'articolo 50 (Idoneità dei siti di sperimentazione clinica);
- all'articolo 76 (Risarcimento dei danni);
- alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto.

Questa Guida ha lo scopo 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. Il presente documento fornisce nel dettaglio alcune indicazioni utili alla valutazione da parte dei CET dei documenti di seguito indicati:

- Curriculum Vitae ("**CV**") dello Sperimentatore Principale.
- Dichiarazione di Interessi ("**DoI**") dello sperimentatore principale.
- 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.

I documenti sopra indicati, nelle modalità disciplinate dalla presente Guida, sono stati 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 (“**CCNCE** o “**Centro di Coordinamento**”) a partire dai modelli elaborati a livello europeo (“**Modelli EU**”).

La presente Guida disciplina 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.

## 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

a) 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.

Pertanto, non dovranno più essere utilizzati i precedenti moduli predisposti dal CCNCE che verranno eliminati dal sito del CCNCE<sup>1</sup>:

2. 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.

---

<sup>1</sup> Resta inteso che se sono state avviate valutazioni utilizzando la precedente modulistica predisposta dal CCNCE, i CET non dovranno nuovamente richiedere la predisposizione dei Modelli EU.

### **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, si riassumono le modalità da adottare riguardo ai documenti disciplinati dalla presente Guida:

- i. **Documenti a firma dello Sponsor:** si rinvia alle Q&A.
- ii. **Curriculum vitae sperimentatore principale:** si rinvia alle Q&A.
- iii. **Dichiarazione di interessi:** si rinvia alle Q&A e a quanto precisato al paragrafo 6 della presente Guida.
- iv. **Idoneità del sito:** si rinvia a quanto precisato al paragrafo 7.

### **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:

- 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. 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.

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>2</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 od 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).

## **6. Dichiarazione di Interessi dello sperimentatore principale (e altri sperimentatori)**

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>3</sup>. Lo Sperimentatore principale, in quanto responsabile del gruppo sperimentale, ha la responsabilità di tenere aggiornato un elenco delle persone idoneamente qualificate,

---

<sup>2</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.

<sup>3</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”.

alle quali abbia delegato compiti significativi relativi allo studio (DM 15 luglio 1997, Allegato 1, pto 1.34 e 4.1.5).

Pertanto, lo Sperimentatore principale deve aver cura di verificare per ciascuno sperimentatore che i) le Dichiarazione di Interessi (“**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.

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.

## **7. 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 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.

## 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: 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>.

## 9. Rimborsi spese e Indennità per i partecipanti alla sperimentazione

**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 **ed** 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 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 protocollo tra il contratto 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 documentazione delle spese sostenute.

- ii. **Il Rimborso spese**, che a differenza della Indennità compensativa non include la possibilità di rimborsare 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 protocollo tra il contratto 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 ed in generale all'indipendenza ed 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:
  - a) 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;
  - b) la dichiarazione del Fornitore di servizi, sotto propria responsabilità, di non ricevere alcun altro corrispettivo, dal promotore o da terzi per il medesimo titolo;
  - c) 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 od 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;
  - d) 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*.

L'Indennità compensativa e/o il Rimborso spese non possono essere utilizzati per compensare la violazione di diritti e della sicurezza dei partecipanti o per determinare condizionamenti indebiti.

## 10. ACRONIMI

- i. **CCNCE o Centro di Coordinamento** = Centro Coordinamento Nazionale Comitati Etici
- ii. **Modulistica CCNCE** = Modulistica approvata dal Centro di Coordinamento dei Comitati Etici
- iii. **CET** = Comitati Etici Territoriali
- iv. **CTIS** = Clinical Trial Information System
- v. **CTR** = Clinical Trial Regulation
- vi. **CV** = Curriculum Vitae
- vii. **DoI** = Declaration of Interest
- viii. **EU-CTEG** = EU Clinical Trials Expert Group
- ix. **Modelli EU** = Modulistica elaborata a livello europeo
- x. **GDPR** = General Data Protection Regulation
- xi. **Q&A** = Questions and Answers Document – Regulation (EU) 536/2014
- xii. **Regolamento** = Regolamento (UE) n. 536/2014

### Componenti del Centro di Coordinamento

*Carlo Maria Petrini (Presidente)*

*Gianni Tognoni (Vicepresidente)*

*Giovanni Barosi*

*Paolo Bruzzesi*

*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*