



**NUOVA NORMATIVA  
IN AMBITO DI  
SPERIMENTAZIONE CLINICA  
ISTRUZIONI OPERATIVE**

**21**  
SETTEMBRE  
2022

# Comitati etici Verso una rivoluzione?

Laura Canavacci  
*Toscana Life Sciences*  
Coordinatrice Nucleo di supporto alle attività regionali di  
bioetica e sperimentazione clinica  
Regione Toscana



Regione Toscana

Direzione  
Sanità, Welfare e Coesione Sociale

# Una tempesta annunciata



COUNCIL OF  
THE EUROPEAN UNION



Luxembourg, 14 April 2014  
8891/14  
(OR. en)  
PRESSE 232

## Regolamento (UE) n. 536/2014

- Atto legislativo vincolante nell'intera UE
- Direttamente applicabile senza necessità di recepimento
- Armonizzazione tra gli Stati membri
- Ridotta autonomia normativa a livello nazionale

Council adopts new rules on clinical trials

The Council today<sup>1</sup> approved a draft regulation aimed at facilitating and speeding up the authorisation procedure of clinical trials, following the first-reading agreement reached with the European Parliament in December ([PE-CONS 2/14 + 8345/14 ADD I](#)).

The main objective of the regulation is to make the European Union more attractive for clinical research and to invert the decreasing number of investigations of medicines in humans conducted in the EU, while maintaining the high standards of patient safety.

## Perché il Regolamento?

Il Regolamento: «*Persegue l'obiettivo di **instaurare un mercato interno in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano**, sulla base di un livello elevato di tutela della salute. Nel contempo il presente regolamento fissa **standard elevati di qualità e sicurezza dei medicinali per affrontare i problemi comuni di sicurezza relativi a tali medicinali**. Gli obiettivi sono perseguiti contemporaneamente. Tali due obiettivi sono inscindibili l'uno dall'altro e nessuno di essi è subordinato all'altro*»

(Considerando n. 82)

- **Riduzione costi degli studi clinici**
- **Assicurare ai pazienti l'accesso a terapie innovative**
- **Tempistiche certe e stringenti**
- **Maggiore qualità e trasparenza dei risultati degli studi clinici**



Regione Toscana

Direzione

Sanità, Welfare e Coesione Sociale

# Il ruolo dei CE

**La prima stesura del Regolamento UE non prevedeva alcun ruolo per i CE**

## **Reg. (UE) n. 536/2014 Articolo 4 - Autorizzazione preventiva**

- Una sperimentazione clinica è soggetta a una revisione scientifica ed etica e deve essere autorizzata secondo quanto previsto dal presente regolamento.

- La revisione etica è realizzata da un comitato etico conformemente al diritto dello Stato membro interessato.** La revisione da parte del comitato etico indipendente può comprendere, per ciascuno Stato membro interessato, **a seconda dei casi, aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione** per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica di cui all'articolo 6 **e alla parte II** di tale relazione di valutazione ai sensi dell'articolo 7.

- Gli Stati membri garantiscono l'allineamento tra la tempistica e le procedure per la revisione da parte del comitato etico con la tempistica e le procedure per la valutazione della domanda di autorizzazione** a una sperimentazione clinica di cui al presente regolamento



# Proviamo a fare ordine: cosa sappiamo del lavoro dei comitati etici?

1. Il Regolamento è la realtà e il portale CTIS è uno strumento operativo per la quotidianità dei CE
2. Il CTIS è la vera norma da seguire
3. Non abbiamo ancora certezze su quali saranno le regole del gioco italiano e neppure su quali saranno i comitati individuati per CTIS
4. Lavoriamo con una procedura transitoria (Ministero Salute 31/01/2022) grazie a 48 CE volontari (attivi 32)
5. Dal 31/01/2023 tutti i nuovi studi clinici farmacologici interventistici devono essere sottomessi tramite CTIS
6. Dal 31/01/2025 tutti gli studi saranno processati solo tramite CTIS
7. Ai CE (CET/CEN/CEL) rimarranno anche gli oneri relativi alle altre tipologie di studio

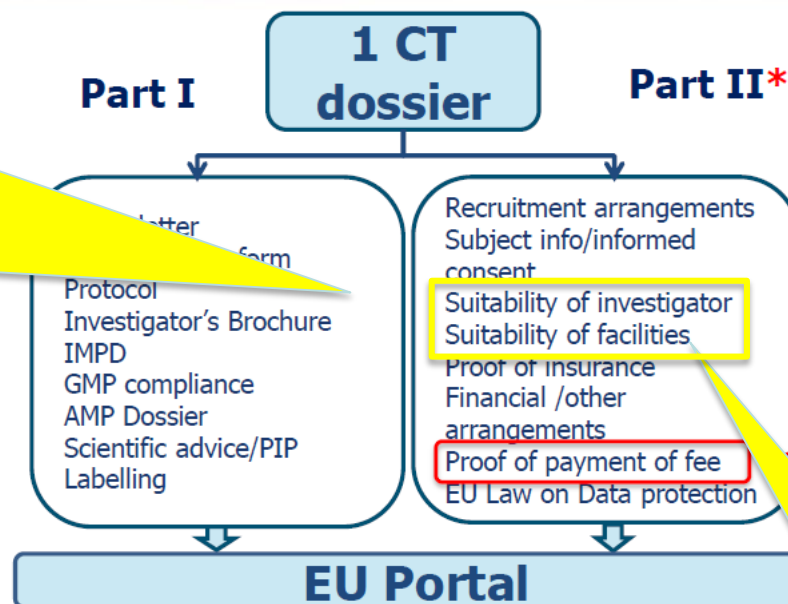
**Non sempre cambiare equivale a migliorare, ma per migliorare bisogna cambiare**

**W. Churchill**









# Funzioni CET in Italia

Conflitti di interesse:  
provvedimento  
AIFA (comma 1  
art. 6 D.Lgs n.  
52/2019)



\* <https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>

<a href="#">Guida alla predisposizione dei documenti (12/05/2022) [0.1 Mb] [PDF] &gt;</a>	 
<a href="#">Modello "Idoneità sito specifica" (12/05/2022) [0.01 Mb] [ODT] &gt;</a>	
<a href="#">Modello "Curriculum vitae sperimentatore principale" (12/05/2022) [0.04 Mb] [DOCX] &gt;</a>	
<a href="#">Modello "Dichiarazione di interessi" (18/01/2022) [0.02 Mb] [ODT] &gt;</a>	
<a href="#">Modello "Indennità per i partecipanti alla sperimentazione" (12/05/2022) [0.02 Mb] [DOCX] &gt;</a>	
<a href="#">Modello Conformità alle norme applicabili degli Stati membri per la raccolta di campioni biologici umani (23/06/2022) [0.02 Mb] [ODT] &gt;</a>	
<a href="#">Modulo consenso adulti (20/05/2022) [0.09 Mb] [DOCX] &gt;</a>	
<a href="#">Modulo consenso genitori tutore legale (20/07/2020) [0.11 Mb] [DOCX] &gt;</a>	
<a href="#">Modulo minore maturo (20/07/2020) [0.09 Mb] [DOCX] &gt;</a>	
<a href="#">Informativa minore (20/07/2020) [0.21 Mb] [DOCX] &gt;</a>	

Dichiarazione del  
D.G. o delegato  
sull'idoneità del sito  
di sperimentazione

DM 31 dicembre  
2021 (GU  
25/03/2022) in  
attesa di Requisiti  
minimi con  
determina AIFA



# Funzioni CET – Parte I

## Validazione domanda

Il CE non partecipa alla validazione

## Valutazione fascicolo parte I

- **Il CE è valutatore insieme all'AC (AIFA)** ma con diritti ristretti (sub task)
- **Il CE non interloquisce con lo sponsor** ma invia Considerazioni ad AIFA
- **Rispetto assoluto della tempistica** assegnata da AIFA
- **AIFA può accogliere o meno** nelle conclusioni **le Considerazioni** formulate dal CE



# Funzioni CET – Parte II

## Validazione domanda

Il CET fa la validazione ma deve **attenersi scrupolosamente alle tempistiche** richieste dal Coordinatore della validazione in AIFA

## Valutazione fascicolo parte II

- È **autonomo nella valutazione** ed è responsabile delle proprie Considerazioni
- Interagisce autonomamente con lo Sponsor
- Redige autonomamente le Richieste di informazioni e deve sempre rispondere allo Sponsor
- Redige le Conclusioni in maniera autonoma ma nelle tempistiche e con i format previsti
- C'è la possibilità di caricare 2 Report Finali di Valutazione (For publication/Not for publication)
- Non è accettato alcun verbale col parere del CE
- **Vale il principio del silenzio assenso/ In caso di parere negativo lo studio non è autorizzato nello stato membro interessato**

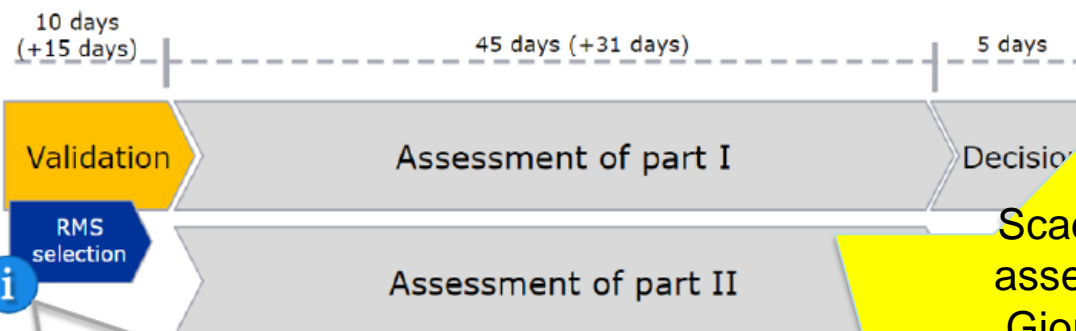




# Tempistiche **INDEROGABILI**

**MAX  
106 GG!**

Processo in capo ad AC/CE



In **multinational trials** questo processo avviene in parallelo e indipendente alla fase di validazione ma con tempistiche differenti (6 gg)

Scadenza assegnata  
Giorni da calendario  
Solo due settimane per Natale

Il periodo di **60 giorni** previsto per completare il processo può essere prorogato **fino a un massimo di 46 giorni** nel caso in cui **Requests for Information (RFI)** siano sollevate durante la fase di validazione (+ 15 giorni) e/o la fase di valutazione (+ 31 giorni)



# Quali CE? Per il CTIS

- Il Regolamento lascia liberi gli stati membri di decidere come strutturare i loro comitati e quali procedure interne adottare
- Nella procedura europea il singolo comitato non appare mai: tutti devono firmarsi come «**CE FOR ITALY**»
- L'interazione in CTIS è SEMPRE E SOLO con il **REFERENTE** del CE o con il suo **BACK UP**
- I ruoli sono ruoli assegnati da AIFA
- **NUOVO RUOLO PER LE SEGRETERIE DEI CE CHE DEVE ESSERE VALORIZZATO E SOSTENUTO**



# E per l'Italia? Legge 3/2018 e D.Lgs. 52/2019

**1 CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE CE**

DM 27 maggio 2021

**3 CE NAZIONALI (1 x PEDIATRICO + 1 x TERAPIE AVANZATE + 1 x ENTI PUBBLICI DI RICERCA)** DM 1° febbraio 2022

**40 CE TERRITORIALI (1 X REGIONE ED ELENCO SULLA BASE DEI PU ESPRESSI 2016)** → Iter per intesa con Conferenza Stato Regioni

1 solo CE può garantire l'intero territorio italiano ?  
La Legge non esplicitava l'esclusività dei CEN

**PER I CET TUTTO E' IN DISCUSSIONE IN QUESTI GIORNI**

- Schema di DM per l'individuazione dei CET (art. 2 comma 7 L. n3/2018) per intesa con le Regioni
- Schema di DM per armonizzazione delle norme in bozza (art. 2 comma 11 L. n3/2018)



# Cosa fanno i CE..... per quanto è dato sapere

## CEN per gli specifici ambiti di competenza:

- Parte I e II fascicolo SC da Reg (UE) 536
- Indagini cliniche su DM
- Studi osservazionali farmacologici prospettici
- **Altre tipologie di studi + Consulenza etica**

**ESCLUSIVITÀ della  
competenza?????**

## 40 CET

- Parte I e II fascicolo SC da Reg (UE) 536
- Indagini cliniche su DM
- Studi osservazionali farmacologici
- **Altre tipologie di studi + CONSULENZA ETICA**

«Ove non già  
attribuita a specifici  
organismi» ma in  
via esclusiva per  
**SUICIDIO  
MEDICALMENTE  
ASSISTITO**

**CEL (Comitati Etici Locali)** per le funzioni diverse da quelle attribuite in  
via esclusiva ai CEN e ai CET

- **Altre tipologie di studi + Consulenza etica (no SMA)**

CE per  
sperimentazione  
clinica non CET

D.Lgs. 52/2019 Criteri per l'utilizzo  
dei campioni biologici (ISS+BBMRI)



Regione Toscana

Direzione  
Sanità, Welfare e Coesione Sociale

# Ruolo delle Regioni e composizione dei CE

- Art 2 comma 8 L. n. 3/2018: la nomina dei componenti (CET e CEL) è di **competenza delle Regioni**

- a) tre clinici;
- b) un medico di medicina generale territoriale;
- c) un pediatra;
- d) un biostatistico;
- e) un farmacologo;
- f) un farmacista ospedaliero;
- g) un esperto in materia giuridica e assicurativa;
- h) un medico legale;
- i) un esperto di bioetica;
- l) un rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione;
- m) un rappresentante delle associazioni di pazienti o di cittadini impegnati sui temi della salute;
- n) un esperto clinico in dispositivi medici;
- o) un ingegnere clinico o un fisico medico;
- p) in relazione allo studio di prodotti alimentari sull'uomo, un esperto in nutrizione;
- q) in relazione allo studio di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive, un esperto clinico del settore;
- r) in relazione agli studi di genetica, un esperto in genetica.

2. Quando i comitati etici territoriali sono chiamati a pronunciarsi in relazione a richieste di suicidio medicalmente assistito, la composizione degli stessi è integrata con almeno un medico anestesista rianimatore, un palliativista, un neurologo, uno psicologo e un rappresentante delle professioni infermieristiche, fatto salvo che tali professionalità non siano già presenti.

5. Nei casi di valutazioni inerenti ad aree non coperte dai propri componenti, il comitato etico convoca, per specifiche consulenze, esperti esterni al comitato stesso. Tali esperti sono individuati in appositi elenchi predisposti dalle Regioni mediante bando pubblico.

## Indipendenza

- Dichiarazione annuale
- Astensione
- Norme per la valutazione del conflitto di interesse...in attesa del provvedimento AIFA di cui all'art. 6 comma 1 D.Lgs 52/2019

- **Le Regioni controllano il bilancio economico dei CET**



# Alcune questioni ancora aperte

- Individuazione dei CET e ruolo dei CEN
- Provvedimento AIFA che definisce le norme per la valutazione del conflitto di interesse di cui all'art. 6 comma 1 D.Lgs 52/2019
- DM 31 dicembre 2021 (GU 25/03/2022) per l'idoneità dei centro in attesa di Requisiti minimi con determina AIFA
- Maggiore chiarezza sulla classificazione degli studi osservazionali
- Armonizzazione della normativa sulla tutela dei dati italiana con quella europea (e non solo!)
- D.Lgs. 52/2019 Linee di indirizzo e criteri per l'utilizzo dei campioni biologici (ISS+BBMRI)
- Definizione della tariffa unica per l'onere a carico dei Promotori per l'attività dei CET (SOSTENIBILITA' dei CET)



# Alcune impressioni

- Il **contesto è molto competitivo** e, a prescindere dalla norma italiana, sopravviveranno solo i CET efficienti e dotati di competenze robuste
- Le **tempistiche autorizzative sono strettissime** ed è completamente esclusa ogni interlocuzione esplorativa con lo Sponsor o di affinamento degli studi (sia per la validazione che per la valutazione). Anche lo sponsor ha tempi molto brevi per rispondere alle Richieste di informazioni (10 gg per la validazione e 12 gg per la valutazione pena la decadenza della domanda)
- Non esiste alcuna differenza tra le procedure previste per gli studi profit e **non profit.....**
- Il **fascicolo dovrà essere completo e ben redatto** perché i CET potranno solo intervenire su macro questioni senza poter «lavorare» gli studi (soprattutto i non profit) come accadeva fino ad oggi
- **Necessità di scrivere e «confezionare» correttamente gli studi** conoscendo bene i **parametri di valutazione**



# Procedure di validazione e valutazione armonizzate (format predefiniti)

## Linee guida

### Best Practice on writing Considerations and Requests for Information during validation and assessment of a clinical trial application

#### Contents

Definitions.....	1
For the RMS and all MSCs: When raising a consideration the following best practice principles apply .....	1
When raising an RFI the following best practice principles apply .....	3
Best Practice for timely considerations raised by MSCs in multinational clinical trial applications.....	4

### Clinical Trials Facilitation and Coordination Group CTFG

Best practice on Conditions, including clarification on when fulfillment is expected as SM or NSM [Adopted at the CTFG plenary Dec 8 2021]

### Clinical Trials Facilitation and Coordination Group CTFG

**Best Practice: Validation of submitted applications:**  
Initial clinical trial application, addition of Member State Concerned (MSC), substantial amendment and transition of a Clinical Trial (CT)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

07 December 2021  
EMA/194707/2021

Data protection notice regarding personal data processing  
in the Clinical Trials Information System (CTIS)



Regione Toscana

Direzione Generale  
Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale



Laura Canavacci

[laura.canavacci@regione.toscana.it](mailto:laura.canavacci@regione.toscana.it)