

***Nuova normativa in ambito di  
sperimentazione clinica - istruzioni operative  
Napoli 21 settembre 2022***

**Sottomettere lo studio secondo regolamento -  
quale documentazione?**

**Giuliana Canzanella  
Unità Sperimentazioni Cliniche**

**Istituto Nazionale Tumori – IRCCS Fondazione G. Pascale di Napoli**





---

## REGOLAMENTI

**REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**

**del 16 aprile 2014**

**sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE**

# Principi fondamentali

- Diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti dovrebbero essere protetti
- L'interesse dei soggetti dovrebbe sempre avere la priorità su tutti gli altri interessi
- I dati generati dovrebbero essere affidabili e robusti
- La sperimentazione clinica dovrebbe essere soggetta ad autorizzazione preventiva al fine di consentire un controllo indipendente sul fatto che questi principi siano rispettati

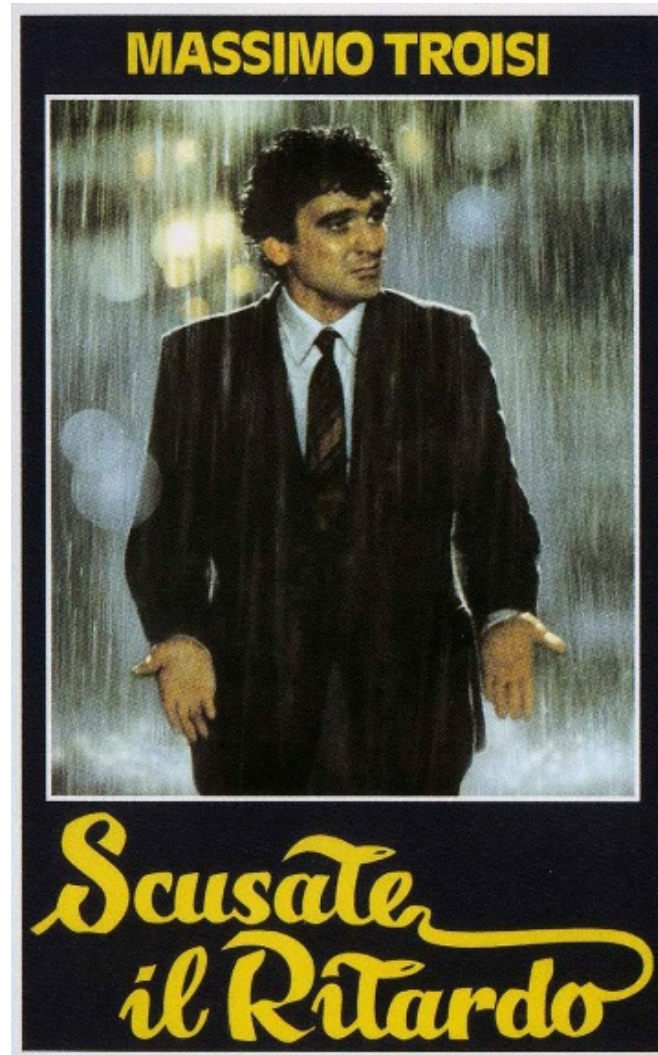
# Perché un nuovo regolamento? - 1

- La direttiva 2001/20/CE ha raggiunto "solo in parte" l'obiettivo di un approccio normativo armonizzato
- Ridurre al minimo gli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale
- Semplificare le procedure di sottomissione utilizzando un fascicolo unico di domanda per tutti gli Stati membri interessati attraverso un unico Portale EU

# Perché un nuovo regolamento? - 2

- Rendere l'Europa più competitiva per la ricerca clinica
- Favorire la cooperazione per l'arruolamento dei pazienti (es. studi su popolazioni di pazienti più specifiche identificate da informazioni genomiche)
- Garantire maggiore trasparenza sui risultati degli studi clinici

# Applicativo dal 31 gennaio 2022



Film 1982

# Periodo di transizione di tre anni



# Periodo di transizione

## Per 3 anni

le SC autorizzate sotto la Direttiva 2001/20/CE potranno continuare con le vecchie regole

- dal 31 gennaio 2022 al 31 gennaio 2023

è possibile la presentazione della domanda sia secondo la Direttiva 2011/20/CE che secondo il nuovo Regolamento 536/2014

- dal 31 gennaio 2023

tutte le nuove domande devono essere presentate tramite il CTIS secondo il nuovo Regolamento 536/2014

- dal 31 gennaio 2025

le SC ancora in corso, approvate con la Direttiva 2011/20/CE, devono essere trasferite al CTIS.....





**...che paura!**

# Nuova procedura - 1

- Il promotore sottomette UN SOLO fascicolo di domanda attraverso un UNICO Portale europeo (CTIS)
  - a più Stati membri coinvolti nella SC
  - a un solo Stato membro coinvolto nella SC

## Nuova procedura - 2

- La valutazione del fascicolo prevede 2 relazioni:
  - Parte I relativa agli aspetti tecnico-scientifici (AC)
  - Parte II relativa agli aspetti etici (CEI)

A discrezione degli Stati membri interessati, i CEI possono essere coinvolti anche nella valutazione della Parte I

# Nuova procedura - 3

- In caso di sottomissione del fascicolo di domanda a più Stati membri interessati, viene scelto uno Stato membro relatore per:
  - convalida del fascicolo
  - relazione di valutazione
- Coinvolgimento degli Stati membri interessati con interazione attraverso il Portale UE
- Termini temporali precisi
- Previsto il silenzio assenso

# Documentazione Parte I

- Lettera di accompagnamento
- Modulo di domanda debitamente compilato (CTA)
- Protocollo con allegata Sinossi
- Dossier per lo sperimentatore (Investigator's Brochure)
- Documenti GMP per i medicinali sperimentali
- Dossier del medicinale sperimentale (IMPD)
- Dossier del medicinale ausiliario (se senza AIC nello SM)
- Piano Indagine Pediatrica (PIP) *se applicabile*
- Etichetta dei medicinali sperimentali



# Documentazione Parte I

## Lettera di accompagnamento

- Richiama l'attenzione sulle eventuali caratteristiche specifiche della sperimentazione.
- Non deve necessariamente riportare le informazioni già presenti nel modulo di domanda tranne per alcune eccezioni, come ad esempio:
  - caratteristiche della popolazione coinvolta nello studio
  - prima somministrazione in un essere umano di una nuova sostanza (fase 1)
  - il farmaco di studio contiene organismi geneticamente modificati

# Documentazione Parte II

- Modalità di arruolamento
- Foglio informativo – Consenso – Procedura di acquisizione
- Idoneità dello Sperimentatore
- Idoneità delle strutture
- Copertura assicurativa o meccanismo di indennizzo
- Aspetti finanziari e altre disposizioni
- Dichiarazione che i dati saranno trattati secondo normativa europea
- Ricevuta di pagamento tariffe (distinte per stato membro)\*

(\*) tariffa unica nazionale pagata ad AIFA e rimborsata da AIFA a CE

Non è prevista per le SC no profit secondo il Decreto del 30 novembre 2021



# Documentazione Parte II

## Modalità di arruolamento

- Un documento a sé stante descrive in dettaglio le procedure di inclusione dei soggetti, a meno che non siano descritte nel protocollo, e indica chiaramente qual è il primo atto dell'arruolamento.



Non è definito un template locale

Il materiale pubblicitario deve essere valutato dal CE e occorre documentare come vengono gestite le risposte all'annuncio



- Se l'arruolamento dei soggetti avviene attraverso un annuncio pubblicitario, occorre presentare il materiale pubblicitario utilizzato per invitare i soggetti a partecipare alla sperimentazione clinica.
- Deve essere inoltre chiarito come si intendano fornire informazioni o consulenza ai soggetti che hanno risposto all'annuncio, ma che sono risultati non idonei all'inclusione nella sperimentazione clinica



# Documentazione Parte II

## Foglio informativo – Consenso – Procedura di acquisizione

Vanno presentate tutte le informazioni che i soggetti hanno ricevuto prima di decidere di partecipare o di astenersi dal partecipare alla sperimentazione e il modulo di consenso informato scritto o altri strumenti alternativi per registrare il consenso informato

### MODELLI DISPONIBILI (sito AIFA)

approvati dal Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici

- Modulo Consenso Adulti
- Modulo genitori-tutore legale
- Modulo minore maturo
- Informativa minore

LINEE DI INDIRIZZO PER LA RACCOLTA DEL CONSENSO INFORMATO ALLA PARTECIPAZIONE A SPERIMENTAZIONI CLINICHE



# Documentazione Parte II

## Idoneità dello sperimentatore

- **Curriculum Vitae**

predisposto secondo il Modello approvato dal CCN e compilato con particolare attenzione verso:

- Ogni esperienza lavorativa pertinente rispetto alla SC
  - *in caso di malattie rare, esperienza clinica specifica*
- Ogni esperienza formativa pertinente rispetto alla SC
  - *in caso di malattie rare, esperienza formativa specifica*

- **Dichiarazione di interessi**

predisposta secondo il Modello approvato dal CCN

- predisposto e firmato da ciascuno sperimentatore

# Documentazione Parte II

## Idoneità delle strutture

Il direttore del centro partecipante presenta una dichiarazione scritta, secondo il Modulo approvato dal CCN, relativa all'idoneità del centro rispetto alla conduzione della SC, che comprenda una descrizione dell'**idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane** e una **descrizione delle competenze**.

*La dichiarazione deve essere firmata dal DG o suo delegato*



# Documentazione Parte II

## Certificato della copertura assicurativa o del meccanismo di indennizzo

- Lo sponsor deve inserire nel dossier di domanda, oltre la certificazione della copertura assicurativa, anche tutte le informazioni inerenti indennità o rimborsi per i soggetti coinvolti nella sperimentazione

*Modello approvato dal CCN*

- Rimborso spese è previsto anche per gli accompagnatori di pazienti fragili o minori

# Documentazione Parte II

## Aspetti finanziari

- Deve essere presentata una breve descrizione del finanziamento della sperimentazione clinica
- Deve essere illustrato ogni accordo tra il promotore ed il sito sperimentale.

Schemi contrattuali-tipo da utilizzare approvati dal CCN (sito AIFA)

- Contratto Conduzione sper. clinica farmaci del 31.05.2022
- Contratto Conduzione sper. clinica indipendente farmaci del 31.05.2022
- Contratto Conduzione sper. Clinica dispositivo medico del 31.05.2022

**Modifiche o integrazioni a questi modelli devono essere segnalati al CCN**

***n.b. Il CE verifica la proposta base del promotore ma la negoziazione è lasciata alle amministrazioni dei centri sperimentali***



# Come viene richiesta / comunicata la natura no profit della SC?



Chi siete? Quanti siete? Dove andate? Cosa portate?  
Un fiorino!

Non ci resta che piangere - 1984

# **Preghiera del data-manager alla sottomissione di uno studio ai CEI**

Gesù:

Fa' che i CEI non abbiano piattaforme web personali

Fa' che non abbiano un regolamento complicato

Fa' che non abbiano svariate segreterie, e se proprio ce  
l'hanno, che almeno abbiano lo stesso regolamento

Fa' che non chiedano troppi documenti centro specifici

Fa' che non chiedano documenti in cartaceo, CD-rom, e se  
proprio li chiedono, che non sia più di una copia

Altrimenti mandali all'inferno tu, perché noi non lo  
possiamo fare altrimenti la ricerca non va avanti



**Pregghiera del data-manager alla  
sottomissione di uno studio ai CEI  
secondo  
Regolamento europeo 536/2014**





**... parliamone**

# Altre perplessità..

- Un sistema molto più piccolo (OsSC) comporta già grosse difficoltà
- Quanto tempo ci vorrà a raccogliere i documenti centro specifici per una SC multicentrica?
- Sarà possibile rispettare i tempi previsti dal regolamento?
- E' necessario / utile attuarlo per le SC monocentriche?

# Speriamo bene..



Film - 1991



**prima delle conclusioni, facciamo  
una premessa**



# Esito della valutazione - 1

- Ciascuno Stato membro interessato notifica al Promotore mediante il Portale UE se la sperimentazione è stata:
  - Autorizzata
  - Autorizzata ma a determinate condizioni
  - Rifiutata
- La notifica è effettuata mediante unica decisione

## Esito della valutazione - 2

- Relativamente alla Parte I, uno Stato membro interessato può non autorizzare la sperimentazione nei seguenti casi:
  - trattamento di livello inferiore rispetto alla propria normale pratica clinica
  - violazione del proprio diritto nazionale
  - osservazioni relative alla sicurezza dei soggetti e all'affidabilità e robustezza dei dati

## Esito della valutazione - 3

- Valutazione negativa sulla Parte I:
  - la sperimentazione non viene autorizzata in nessuno Stato membro
- Valutazione negativa sulla Parte II:
  - la sperimentazione non viene autorizzata nello Stato membro che ha espresso parere negativo

# **Confidiamo nei prossimi Decreti attuativi**



Ricomincio da tre - 1981



# Grazie per l'attenzione (Mario)



Non ci resta che piangere - 1984