



REGOLAMENTO UE PER SPERIMENTAZIONI
CLINICHE CON FARMACI 536/2014
IMPLEMENTAZIONE, RUOLI E PROSPETTIVE FUTURE

Elena Tratta

S.C. Clinical trial center e Studi di Fase I, Ricerca e Innovazione, Laboratorio di Ricerca C.R.E.A.

ASST Spedali Civili di Brescia

elena.tratta@asst-spedalivicili.it

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR)

- Il Regolamento UE 536/2014 costituisce la base normativa per la conduzione di sperimentazioni cliniche con farmaco in Europa
- Nasce con l'intento di creare un ambiente favorevole alle sperimentazioni, aumentando l'efficienza, attraverso tempistiche definite, razionalizzazione delle risorse per le Autorità competenti nazionali (NAC) e diminuzione dei costi per i Promotori. Inoltre, si propone una razionalizzazione delle regole , dei processi di valutazione, con un'attenta supervisione delle stesse, a garanzia di standard qualitativi elevati
- Regolamenta tutti gli aspetti di una sperimentazione clinica

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR)

- Introduce la categoria di «sperimentazione clinica a basso livello di intervento», che presentano rischio aggiuntivo minimo per i soggetti inclusi, rispetto alla normale pratica clinica (es. medicinale già in commercio -> sicurezza e qualità già accertate)
- Tali studi sono essenziali nella valutazione di trattamenti e diagnosi standard, e quindi nell'ottimizzazione dell'utilizzo dei medicinali, che a sua volta contribuisce ad assicurare un elevato livello di salute pubblica
- Per questi studi è prevista una procedura di valutazione semplificata in termini di documentazione da sottomettere (prima si trovavano in una zona grigia)

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PRINCIPALI DIFFERENZE CON LA DIRETTIVA 2001/20/CE

- Non è più prevista una singola sottomissione per ogni Paese Europeo coinvolto nella sperimentazione clinica, su piattaforme nazionali, ma una sola sottomissione su piattaforma condivisa europea (CTIS – Clinical Trial Information System)
- Il parere dell’Autorità competente e quello del Comitato Etico non sono più separati: viene emesso un singolo parere a nome dello stato membro coinvolto (MSC –Member State Concerned)
- Il Comitato Etico valutatore deve essere super partes; pertanto non sarà più il CE del Centro coordinatore a livello nazionale, ma un CE i cui centri afferenti non sono coinvolti nella sperimentazione clinica

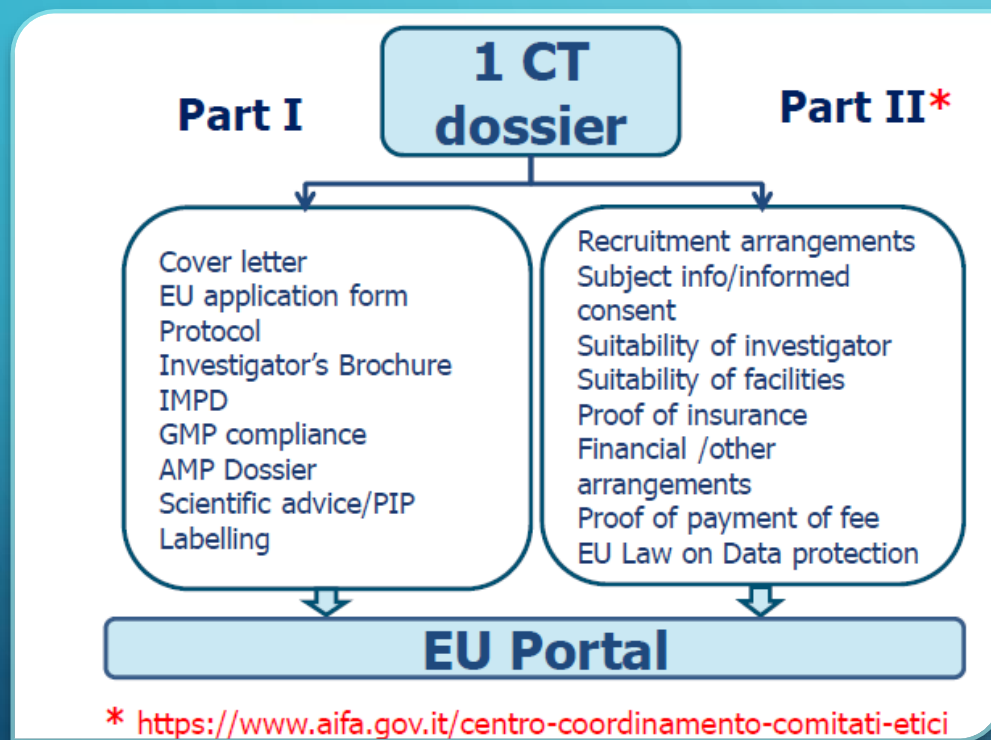
REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR)

- Entrata in vigore (fase transitoria): 30.01.2022 – da questa data è possibile, per i Promotori, scegliere se sottomettere ai sensi della Direttiva 2001/20/CE, oppure ai sensi del «nuovo» Regolamento 536/2014
- 30.01.2023: da questa data è **OBBLIGATORIO** sottomettere gli studi per valutazione ai sensi del Regolamento UE 536/2014
- 30.01.2025: termine della fase transitoria, tutti gli studi devono aver effettuato la «transizione» ed essere conformi al Regolamento UE 536/2014

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA

- Sottomissione di un unico modulo di domanda (con fascicolo di supporto) per tutti i Paesi europei coinvolti nella sperimentazione, tramite portale CTIS
- Non è più necessario effettuare domanda separata al Comitato Etico e all'Autorità competente di tutti i Paesi coinvolti, con conseguente risparmio di tempo e risorse economiche (processo più efficiente)
- Ogni Paese si esprime per le parti di propria competenza, in tempistiche definite dal Regolamento
- La sperimentazione potrà essere avviata una volta approvata in tutta Europa

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA



Documenti da includere nel fascicolo

- Parte I: valutazione in capo ad AIFA, il Comitato Etico competente ha facoltà di segnalare eventuali commenti/obiezioni
- Parte II: valutazione indipendente da parte del Comitato Etico

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA

- Sul sito del Centro Nazionale di Coordinamento dei Comitati Etici sono disponibili modelli da utilizzare per la presentazione della documentazione necessaria (Parte II)
- I modelli sono aggiornati costantemente
- Si consiglia l'utilizzo di tali modelli, per velocizzare il processo di valutazione
- Tutti i documenti devono essere, in ogni caso, conformi a quanto richiesto dal CTR

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA

Documenti parte II Regolamento (UE) n. 536/2014
Guida alla predisposizione dei documenti di cui all'art.7 paragrafo 1 del Regolamento (UE)
n. 536/2014 approvata dal Centro di coordinamento
versione del 10/11/2022 n°3

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

- Sono inoltre state redatte Linee Guida per la predisposizione dei documenti di Parte II, costantemente aggiornate, disponibili sul sito di AIFA



REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA

Regolamento (UE) N. 536/2014 – Documenti parte II
Modello approvato dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici versione del 10/11/2022 n°3

DOCUMENTO “CURRICULUM VITAE SPERIMENTATORE PRINCIPALE”

(REGOLAMENTO UE n. 536/2014, ART. 49, ANNEX I, SECTION M, PARAGRAFO 65)

Ciascuno Stato membro, per ogni sperimentazione clinica, dovrà valutare gli aspetti inerenti alla parte II del Regolamento tra i quali è presente il “**Curriculum vitae dello sperimentatore principale**” che deve essere predisposto dallo sperimentatore, secondo il modello di seguito indicato, per le parti applicabili, e fa parte del dossier di domanda.¹

Questo modello è stato sviluppato e approvato dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici a partire dal modello elaborato dallo EU Clinical Trials Expert Group in ottemperanza con il Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano. Tuttavia, questo modello è pertinente anche ai sensi della Direttiva 2001/20/CE.

Esperienza pertinente in sperimentazioni cliniche/studi clinici ²					
Ruolo	Area terapeutica	Tipo di sperimentazione	Anno inizio	Fase	In corso
Scegliere una voce.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Scegliere una voce.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Scegliere una voce.	Scegliere una voce.
Scegliere una voce.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Scegliere una voce.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Scegliere una voce.	Scegliere una voce.
Scegliere una voce.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Scegliere una voce.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Scegliere una voce.	Scegliere una voce.

Informazioni personali	
Nome:	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.
Titolo:	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.
Professione:	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.
Posizione attuale:	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.

Formazione		
Formazione in ricerca (compresa quella relativa alle GCP)	Nome istituzione	Anno conseguimento
Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.
Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.
Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.

Iscrizione all'albo professionale ¹	
Numero di iscrizione	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.
Organismo di iscrizione:	Cliccare o toccare qui per inserire il testo.

Data compilazione:

- CV dello Sperimentatore principale
- Particolare attenzione a esperienza nella conduzione di studi clinici
- Formazione in ambito di ricerca (GCP training)

Regolamento (UE) N. 536/2014 – Documenti parte II
Modello approvato dal Centro di coordinamento versione del 10/11/2022 n° 2

DOCUMENTO "DICHIARAZIONE DI INTERESSI"

(REGOLAMENTO 536/2014, ALLEGATO I, LETTERA M, N. 66 E ART. 6, COMMA 4, D. LGS. 14 MAGGIO 2019, N. 52, COME
MODIFICATO ART. 11-BIS, COMMA 1, D.L. 19 MAGGIO 2020, N. 34, CONVERTITO IN L. 17 LUGLIO 2020, N. 77)

Ciascuno Stato membro, per ogni sperimentazione clinica, dovrà valutare gli aspetti inerenti alla parte II del Regolamento tra i quali è presente la "Dichiarazione di interessi" che deve essere compilata dagli sperimentatori¹ e fa parte del dossier della domanda.

Questo modello è stato sviluppato e approvato dal Centro di coordinamento a partire dal modello elaborato dallo EU Clinical Trials Expert Group in ottemperanza con il Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano. Tuttavia, questo modello è pertinente anche ai sensi della Direttiva 2001/20/CE.

La seguente dichiarazione fa riferimento alla sperimentazione clinica di seguito indicata

[Inserire il titolo completo e il numero di riferimento]

Da svolgersi presso il Centro [Inserire denominazione Centro]

Centro Coordinatore [Sì] [NO]

Io sottoscritto, *prof./dott.* [cognome – nome],

afferre alla struttura [denominazione struttura]

Sperimentatore Principale [Sì] [NO]

nella suddetta sperimentazione,

DICHIARO

che quelle indicate nelle tabelle che seguono sono tutte le interessenze, attività e/o rapporti che intrattengo con il/i Promotore/i della sperimentazione e in generale con l'industria farmaceutica:

Modello approvato dal Centro di coordinamento versione del 10/11/2022 n° 2

Ruolo/carica ricoperta presso un'azienda relativamente ad un particolare prodotto / gruppo di prodotti	NO	Attualmente o nell'anno trascorso	Da oltre 1 anno a meno di 3 anni	Oltre 3 anni ²
A) Dipendente (impiegato – quadro – dirigente)				
B) Consulente scientifico (³)				
C) Membro di un organismo collegiale scientifico con funzioni consultive per il promotore della sperimentazione				
D) Sperimentatore Principale (<i>Principal Investigator</i>)				
E) Sperimentatore (<i>Investigator</i>)				

Tabella 1.B – identificazione di potenziali aree di conflitto

Tipologia di attività (Tabella 1.A)	Denominazione dell'azienda (PROMOTORE E NON) per cui Lei ha svolto un'attività rilevante	Prodotti affini a quello oggetto della sperimentazione
A) lavoro dipendente		
B) Consulenza scientifica individuale		
C) membro di organismi collegiali (ad es. Advisory Board, Steering Committee/ Academy, ...)		
D) attività di formazione (es. ECM,		

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA

- Dichiarazione di Conflitto di interessi
- Devono essere dichiarati tutti i rapporti con l'industria farmaceutica
- La dichiarazione di conflitto di interesse non significa che non sia possibile condurre la sperimentazione, ma deve essere valutata

Regolamento (UE) n. 536/2014 – Documenti parte II
Modello approvato dal Centro di coordinamento versione del 10/11/2022 n°3

DOCUMENTO "IDONEITÀ SITO SPECIFICA"
(REGOLAMENTO UE n. 536/2014, ART. 50, ANNEX I, SECTION N, PARAGRAFO 67 E ART. 5 D. LGS. 14 MAGGIO 2019, N. 52)

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 sperimentali clinica, che comprenda una descrizione dell' idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane e una descrizione delle competenze."

Ciascuno Stato membro, per ogni sperimentazione clinica, dovrà valutare gli aspetti inerenti alla parte II del Regolamento, tra i quali vi è anche "l' idoneità sito specifica". Gli Sponsor devono inserire nel dossier di domanda tutte le informazioni inerenti all' idoneità di ciascun sito di sperimentazione clinica. Quando il sito compila questo modello, è necessario che faccia riferimento alla normativa applicabile al momento della presentazione dello studio. Laddove le informazioni richieste in questo modello siano fornite altrove nel dossier di domanda, è sufficiente far riferimento al documento anziché ripetere le informazioni. Un modello distinto deve essere compilato e presentato per ogni sito.

Questo modello è stato sviluppato e approvato dal Centro di coordinamento a partire dal modello elaborato dallo EU Clinical Trials Expert Group in ottemperanza al Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano. Tuttavia, questo modello è pertinente anche ai sensi della Direttiva 2001/20/CE.

Titolo dello studio:

Codice studio:

No. EU della sperimentazione clinica (EU CT number):

Centro clinico:

Sperimentatore principale:

Regolamento (UE) n. 536/2014 – Documenti parte II
Modello approvato dal Centro di coordinamento versione del 10/11/2022 n°3

Sezione 1

a) Fornire una sintetica dichiarazione sull' idoneità del sito in relazione alla natura e all'uso del medicinale sperimentale.

Cliccare o toccare qui per inserire il testo.

b) Specificare l' idoneità delle strutture con riferimento allo studio proposto

Cliccare o toccare qui per inserire il testo.

c) Specificare l' idoneità delle attrezzature con riferimento allo studio proposto

Cliccare o toccare qui per inserire il testo.

d) Specificare tutte le procedure della sperimentazione che si svolgeranno presso il sito con riferimento allo studio proposto.

Cliccare o toccare qui per inserire il testo.

e) Specificare le risorse umane disponibili presso il sito e le loro competenze con riferimento allo studio proposto

Cliccare o toccare qui per inserire il testo.

Sezione 2

I sottoscritti confermano che il sito dispone delle strutture e delle attrezzature idonee per condurre la sperimentazione clinica e adotta disposizioni atte a garantire che tutti gli sperimentatori e le altre persone coinvolte nella conduzione della sperimentazione abbiano requisiti, competenze e formazione adeguati in relazione al loro ruolo nella sperimentazione clinica, nel rispetto del Regolamento (UE) n. 536/2014 e della normativa nazionale in vigore, e che sono state affrontate tutte le condizioni individuate che potrebbero influenzare l'imparzialità di ogni sperimentatore.

Per conto del sito di sperimentazione clinica:

Il Legale Rappresentante o altro soggetto formalmente delegato (nome e cognome) (1)

Firma digitale:

Data:

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA

- Idoneità sito specifica
- Deve riportare tutte le informazioni necessarie alla valutazione dell' idoneità del Centro sperimentale
- Deve essere firmata dal Direttore Generale della struttura o suo delegato

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

Sommario

Premessa	2
I principi e le norme.....	2
L'informazione efficace.....	4
<i>Il processo per arrivare al consenso informato</i>	5
<i>Gli strumenti</i>	8
<i>La formazione</i>	8
Il consenso informato in ambiti specifici o popolazioni vulnerabili.....	9
<i>Sperimentazione clinica che prevede la raccolta dei campioni biologici</i>	9
<i>Sperimentazione clinica che prevede il coinvolgimento di minori</i>	10
<i>Sperimentazione clinica su adulti che non sono in grado di dare il consenso</i>	12
Valutazione della capacità di dare il consenso informato.....	12
Condizioni perché possa essere condotta la sperimentazione su soggetti incapaci (adulti o minori).....	13
La valutazione del rischio.....	14
Sperimentazioni in condizioni di emergenza.....	15
<i>Sperimentazione su partecipanti appartenenti a minoranze culturali e religiose</i>	16
ALLEGATO 1.....	18
Esempio di modulo di consenso informato per la partecipazione dei pazienti ad una sperimentazione clinica su farmaci (Fase I, Fase II e Fase III).....	18
ALLEGATO 2.....	33
Esempio di modulo di consenso informato per il/i genitore/i o tutore legale finalizzato all'inserimento di un minore in una sperimentazione clinica su farmaci (Studi di Fase I, II, III).....	33
ALLEGATO 3.....	48
Esempio di modulo di assenso informato per il minore "maturo" finalizzato al suo inserimento in una sperimentazione clinica.....	48
ALLEGATO 4.....	60
Esempio di nota informativa per il minore.....	60
ALLEGATO 5 - Per una buona pratica del biobanking di ricerca.....	64
<i>Biobanca di ricerca come struttura di servizio</i>	64

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA

- Informativa e consenso
- Core della valutazione etica
- Previsti moduli da usare come modello
- Predisposte Linee Guida
- Deve fornire al paziente informazioni chiare e semplici, ma allo stesso tempo complete
- Particolare attenzione a minori e soggetti incapaci



D. PROTOCOLLO

14. Il protocollo descrive l'obiettivo, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici, lo scopo e l'organizzazione della sperimentazione clinica.
15. Il protocollo è identificato da:
 - a) titolo della sperimentazione clinica;
 - b) numero UE della sperimentazione;
 - c) numero di protocollo attribuito dal promotore, specifico per tutte le versioni del protocollo (se pertinente);
 - d) data e numero della versione, da aggiornare in caso di modifica;
 - e) titolo o denominazione abbreviati assegnati al protocollo; e
 - f) nome e indirizzo del promotore, nonché nome e funzione del rappresentante o dei rappresentanti del promotore autorizzati a firmare il protocollo o eventuali modifiche sostanziali del protocollo.
16. Il protocollo, ove possibile, è scritto in un formato di facile accesso e consultazione, piuttosto che attraverso immagini scannerizzate.
17. Il protocollo comprende almeno:
 - a) una dichiarazione indicante che la sperimentazione clinica deve essere condotta in conformità al protocollo, al presente regolamento e ai principi di buona pratica clinica;
 - b) un elenco esaustivo di tutti i medicinali sperimentali e di tutti i medicinali ausiliari;
 - c) una sintesi dei risultati di studi non clinici che potenzialmente hanno importanza clinica e di altre sperimentazioni cliniche rilevanti ai fini della sperimentazione clinica;
 - d) una sintesi dei rischi e dei benefici noti e potenziali, compresa una valutazione dei benefici e dei rischi attesi ai fini della valutazione a norma dell'articolo 6; per soggetti in sperimentazione clinica in una situazione di emergenza, devono essere documentati i motivi scientifici per ritenere che la partecipazione di tali soggetti alla sperimentazione sia potenzialmente in grado di recare al soggetto un beneficio diretto clinicamente rilevante;
 - e) nel caso in cui i pazienti siano coinvolti nel disegno della sperimentazione clinica, una descrizione del loro coinvolgimento;

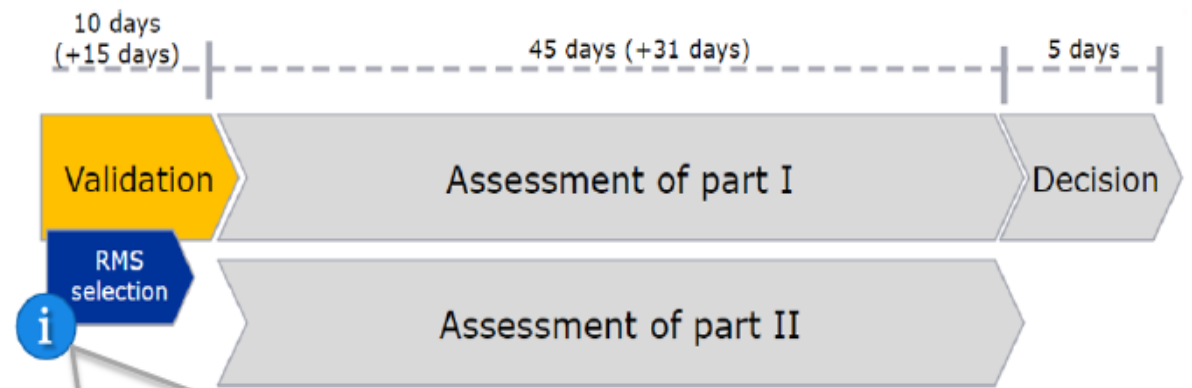
REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA

- Mancano indicazioni locali per la predisposizione dei documenti di parte I
- Si deve fare riferimento a quanto riportato nel Regolamento UE – Allegato I e al Documento «Questions and Answers» predisposto

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PROCESSO DI VALUTAZIONE

Fasi del processo:

- Validazione
- Valutazione (Part I e Part II in parallelo)
- Decisione



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



REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PROCESSO DI VALUTAZIONE

- Selezione del Reference Member State (RMS): guida la valutazione, consolida le considerations di Parte I ed emette la conclusione di Parte I
- Validazione: assicura che il fascicolo sia conforme a quanto previsto dal CTR (Allegato I) – questa fase è coordinata dal RMS

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PROCESSO DI VALUTAZIONE

Valutazione: comprende due fasi (Parte I e Parte II)

- Parte I (AIFA): appartenenza a categoria della sperimentazione a «basso livello di intervento», aderenza al Titolo V per il rapporto rischio/beneficio, rischi ed inconvenienti per il soggetto, conformità dei requisiti di manifattura, importazione ed etichettature, completezza e adeguatezza dossier sperimentatore
- Parte II (CE): conformità ai requisiti in materia di consenso informato, di retribuzione, modalità di arruolamento, protezione dati personali, risarcimento danni, idoneità delle strutture e del personale, raccolta e uso futuro dei campioni biologici

REGOLAMENTO UE 536/2014 (CTR) – PROCESSO DI VALUTAZIONE

Decisione: entro 5 giorni dalla presentazione delle conclusioni della Parte I e della Parte II, ogni Stato membro interessato notifica allo sponsor se la sperimentazione clinica è autorizzata, autorizzata con condizioni, o non autorizzata, sul proprio territorio

La fase di decisione segue sempre la fase di valutazione

STUDI SOTTOMESSI AI SENSI DELLA DIRETTIVA 2001/20/CE

Cosa accade agli studi farmacologici sottomessi ai sensi della Direttiva 2001/20/CE?

- Entro il 31/01/2025 tali studi devono essere caricati su CTIS ed effettuare la transizione (solo se a quella data avranno almeno un centro ancora attivo)
- Già da adesso non vengono più coinvolti i Comitati Etici locali, ma vale solo il parere del centro coordinatore, che si dovrà fare carico di tutte le valutazioni
- Per le valutazioni già in corso è stato istituito il silenzio assenso per i centri satellite
- Non è più prevista la valutazione di consensi centro specifici, ma saranno applicabili quelli approvati dal CEC (salvo nuove indicazioni)

TAKE HOME MESSAGES

- L'introduzione del CTR porterà ad un'armonizzazione sul territorio europeo delle procedure di valutazione e conduzione degli studi farmacologici
- La sua implementazione è in corso e presenta sfide ogni giorno nuove: la materia è in costante evoluzione
- E' fondamentale un aggiornamento costante, utilizzando linee guida, linee di indirizzo e modelli predisposti dalle Autorità Competenti

The background is a dark blue gradient. In the corners, there are white line-art graphics resembling circuit boards or neural networks, with lines connecting to small circles.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!