



SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Documento di Questions & Answers

Versione 1.0 (05/2023)

Sommario

1. Operatività in OsSC	5
1.1 Quale documentazione centro specifica deve essere resa disponibile in OsSC al Comitato etico coordinatore (CEC) in qualità di Comitato etico unico?	5
1.2 Come devono essere gestite in OsSC le procedure centro specifiche (ad es. rimborsi pazienti)?	5
1.3 A chi va presentato l'emendamento di aggiunta centro in OsSC?	5
1.4 Quali sono le tariffe applicabili agli emendamenti sostanziali in OsSC di esclusiva competenza del CEC e quali sono le modalità di versamento?	5
1.5 È dovuta l'imposta di bollo per le domande di autorizzazione di emendamenti sostanziali in OsSC?	5
1.6 Qual è la disciplina applicabile alle procedure avviate prima del 22 febbraio 2023, in relazione al ruolo dei CES?	6
1.7 È possibile per i CES esprimersi tardivamente (oltre la scadenza dei termini)?	6
1.8 Qual è la procedura per i rimborsi dei POL pagati con le tariffe antecedenti al 22 febbraio 2023?	7
2. Operatività in CTIS	7
2.1 Come è regolato l'accesso dei centri clinici a CTIS?	7
2.2 Qual è il ruolo del Comitato etico?	7
2.3 Come è regolato l'accesso dei Comitati etici a CTIS? ->AGGIORNATA<-	7
2.4 Chi è responsabile dell'aggiornamento dei dati dei Comitati etici in OMS? ->NUOVA<-	8
3. Comitati etici a valenza nazionale	8
3.1 Da chi devono essere valutate le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico? ->NUOVA<-	8
3.2 Da chi devono essere valutate le sperimentazioni cliniche che coinvolgono prodotti medicinali di terapia avanzata? ->NUOVA<-	8
4. Transizione in CTIS	9
4.1 È previsto il pagamento di oneri per la transizione in CTIS degli studi, già attivi sotto Direttiva?	9
4.2 Quale documentazione è richiesta per poter transitare una Clinical Trial Application in CTIS? ->NUOVA<-	9
4.3 Cosa è richiesto dopo che la transizione è stata effettuata? ->NUOVA<-	9
5. Documentazione del fascicolo di domanda	10
5.1 È prevista la presentazione di documentazione locale centro specifica o aggiuntiva?	10
5.2 Dove deve essere indicato il Comitato etico proposto dal promotore? ->NUOVA<-	10
5.3 Occorre indicare il Comitato etico selezionato nel caso in cui l'Italia sia coinvolta solo per la parte I della domanda di sperimentazione?	11
5.4 È obbligatoria la presenza di un rappresentante legale del promotore nell'Unione Europea?	11
5.5 Quali requisiti linguistici sono richiesti per la documentazione di Parte I?	11
5.6 Quali requisiti linguistici sono richiesti per la documentazione di Parte II?	11

6. Safety	12
6.1 <i>Annual Safety Report (ASR/DSUR) - Nell'eventualità che per una stessa molecola siano in corso sia sperimentazioni autorizzate secondo il Regolamento (EU) n. 536/2014, sia sperimentazioni approvate secondo la Direttiva 2001/20/EC (periodo di transizione) come devono essere presentati gli ASR ad AIFA e ai CE?</i>	12
6.2 <i>SUSAR - Come avverrà per l'Italia il coinvolgimento dei Comitati etici nella valutazione delle SUSAR e della relazione annuale sulla sicurezza?</i>	12
6.3 <i>Per le Sperimentazioni cliniche autorizzate in accordo alla CTD come dovranno essere trasmesse le USM?</i>	12
7. Varie	12
7.1 <i>In quale situazione è possibile emettere una decisione "approvazione a condizione" (approvable subjects to conditions)" per la parte II della domanda?</i>	12
7.2 <i>Quali sono i requisiti assicurativi nell'ambito di una sperimentazione clinica a basso livello di intervento?</i>	13
7.3 <i>Qualora l'Italia fosse proposta come Stato membro Relatore, è richiesta una notifica preventiva? E se sì, quanto tempo prima deve essere fatta?</i>	13
7.4 <i>Come occorre procedere nel caso in cui l'Italia sia coinvolta solo per la parte II della domanda di sperimentazione?</i>	13
7.5 <i>Come devono essere gestite eventuali richieste di rimborso per oneri corrisposti erroneamente?</i> ...	13

Il documento Questions & Answers Versione 1.0 (05/2023) raccoglie le Questions & Answers già pubblicate sul sito istituzionale di AIFA, raggruppandole per tipologia, con aggiornamenti e inserimento di nuove Q&A. Il documento sarà progressivamente aggiornato da AIFA.

Le seguenti Questions & Answers sono specifiche per l'Italia e relative a quesiti che non sono già presenti nei documenti pubblicati dalla Commissione Europea in EudraLex Vol 10, sezione "Chapter V - Additional documents", di cui si deve ritenere valida l'ultima versione aggiornata, disponibili al seguente link:

https://health.ec.europa.eu/document/download/bd165522-8acf-433a-9ab1-d7dceae58112_en?filename=regulation5362014_qa_en.pdf

ABBREVIAZIONI

CE	Comitato etico territoriale o a valenza nazionale (CET/CEN)
CTR	Clinical Trials Regulation - Regolamento (UE) n. 536/2014
CTD	Clinical Trials Directive - Direttiva 2001/20/EC
OMS	Organization Management Service
CTIS	Clinical Trials Information System
USM	Urgent Safety Measures
SM	Stato membro

1. Operatività in OsSC

1.1 *Quale documentazione centro specifica deve essere resa disponibile in OsSC al Comitato etico coordinatore (CEC) in qualità di Comitato etico unico?*

Con documentazione centro specifica da rendere disponibile al CEC (al solo fine di condividere con il CEC tale documentazione precedentemente non avuta in visione) si intende solo l'ultima versione dei consensi informati e della relativa informativa al paziente approvata dai singoli Comitati etici satellite (CES).

La suddetta documentazione deve essere resa immediatamente disponibile al CEC nel Forum di OsSC, avendo cura di comunicare allo stesso CEC l'avvenuto caricamento (tramite e-mail).

Fino a quando non subentreranno modifiche sostanziali da sottomettere a mezzo emendamento, rimangono validi i consensi informati approvati dai singoli CES. Alla prima richiesta di emendamento sostanziale al consenso informato, la stessa dovrà essere sottomessa al CEC facendo riferimento alla versione di consenso informato autorizzato dal CEC in precedenza; la versione aggiornata sarà l'unico modello valido per tutti i centri coinvolti nella sperimentazione. È lasciata facoltà al promotore di adattare la nuova versione del consenso informato in accordo ai moduli predisposti dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati etici (CCNCE).

Si precisa che anche eventuali consensi relativi a sottostudi/studi facoltativi non approvati dal CEC, continuano ad essere applicabili localmente sino al primo emendamento sostanziale da sottomettere in sola valutazione del CEC; anche tali consensi devono essere immediatamente resi visibili al CEC tramite caricamento in Forum, come sopra indicato.

Solo in caso di richiesta specifica del CEC, in caso di emendamenti su altri documenti relativi alla parte II, la relativa documentazione centro specifica eventualmente interessata dovrà essere resa disponibile con le medesime modalità, al fine di agevolare la valutazione del CEC.

1.2 *Come devono essere gestite in OsSC le procedure centro specifiche (ad es. rimborsi pazienti)?*

Fino a quando non subentreranno emendamenti sostanziali, rimangono valide le procedure centro specifiche approvate dai Comitati etici localmente. Alla prima richiesta di emendamento sostanziale la decisione del CEC si applica a tutti i centri: a tal fine al CEC dovrà essere fornita anche la documentazione oggetto di modifica, nella versione precedente e nella versione modificata di cui si chiede l'approvazione.

1.3 *A chi va presentato l'emendamento di aggiunta centro in OsSC?*

La richiesta di aggiunta centro deve essere sottomessa solo al CEC.

Per Curriculum vitae, Dichiarazione di interessi e Idoneità sito specifica di nuova predisposizione si raccomanda di utilizzare i moduli pubblicati dalla Commissione Europea su EudraLex Vol. 10 o quelli predisposti dal CCNCE. Rimane necessaria la pagina firma protocollo ai sensi del punto 4.1.4 dell'allegato 2 del DM 21 dicembre 2007, e la firma di tutti i documenti sinora prodotti muniti di sottoscrizione.

1.4 *Quali sono le tariffe applicabili agli emendamenti sostanziali in OsSC di esclusiva competenza del CEC e quali sono le modalità di versamento?*

Agli emendamenti sostanziali da sottomettere in OsSC in sola valutazione del CEC si applica la sola quota parte (pari a 2.500 €) della tariffa unica allo stesso spettante, da corrispondere con le modalità stabilite dal CEC coinvolto.

1.5 *È dovuta l'imposta di bollo per le domande di autorizzazione di emendamenti sostanziali in OsSC?*

Alle domande di autorizzazione di emendamenti sostanziali presentate tramite OsSC rimane applicabile l'obbligo di assolvimento dell'imposta di bollo, nelle modalità indicate nel Comunicato AIFA del 3 maggio 2021.

1.6 Qual è la disciplina applicabile alle procedure avviate prima del 22 febbraio 2023, in relazione al ruolo dei CES?

Si vedano i seguenti casi.

Caso 1

Domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica o a un emendamento sostanziale per cui alla data del 22 febbraio 2023 risultano scaduti i termini per l'espressione del Comitato etico satellite, in assenza di alcun provvedimento da parte di quest'ultimo

La domanda si intende approvata in presenza del parere favorevole del CEC e in assenza di obiezioni di AIFA (fatta eccezione per gli studi di Fase I e per le sperimentazioni che comportino il ricorso a Terapie avanzate - ATMP nei quali è necessaria anche l'autorizzazione espressa di AIFA).

Il silenzio assenso da parte dei CES si intende formato alla data del 9 marzo 2023, salvo che a tale data sia stato caricato in OsSC l'esito della valutazione (art.6, comma 2, DM Fase transitoria), oppure lo stesso sia stato comunicato al richiedente e all'AIFA nel caso di procedure eccezionalmente gestite in modalità cartacea.

Il silenzio assenso dei CES equivale a un provvedimento favorevole e all'approvazione dei documenti presentati nella relativa sezione Centro specifica.

Caso 2

Domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica presentata in data antecedente al 31 gennaio 2023 oppure domanda di autorizzazione a un emendamento sostanziale presentata in data anteriore al 22 febbraio 2023.

La disciplina applicabile a tali procedure è la disciplina di cui al D.Lgs. 211/2003, nel testo previgente rispetto alle modifiche introdotte dal D.M. 27 gennaio 2023, con la sola modifica introdotta dall'art.6, co.1, del citato D.M. Fase transitoria, per cui la mancata espressione dei CES entro i termini previsti dal D. Lgs 211/2003 comporterà l'applicazione del silenzio assenso (provvedimento favorevole in forma tacita).

Nota applicabile ad entrambi i casi

Si precisa che:

- la disciplina applicabile va determinata in base alla data di presentazione della domanda in OsSC, a prescindere dall'avvenuta validazione della domanda in data antecedente al 22 febbraio 2023;
- la domanda si intende approvata in presenza del parere favorevole del CEC e in assenza di obiezioni da parte di AIFA (fatta eccezione per gli studi di Fase I e per le sperimentazioni che comportino il ricorso a Terapie avanzate - ATMP nei quali è necessaria l'autorizzazione espressa di AIFA) e dei CES nei termini prescritti dalla normativa;
- l'eventuale comunicazione di preavviso di rigetto in forma di obiezioni esclude che possa formarsi il silenzio assenso: in tale caso il silenzio assenso si intenderà formato laddove il CES non si esprima nei termini sulla risposta del promotore alle obiezioni sollevate.
- Nel caso di mancata risposta del promotore alle richieste integrazioni nei termini prescritti la domanda si intende decaduta.

Nessuna presa d'atto tramite firma dell'Appendice 8 sarà necessaria in OsSC ai fini della chiusura del flusso o di approvazione della sperimentazione clinica o dei relativi emendamenti sostanziali.

1.7 È possibile per i CES esprimersi tardivamente (oltre la scadenza dei termini)?

Nel superiore caso 1, per evitare la formazione del silenzio assenso a seguito della mancata espressione dei CES nei termini prescritti ai CES era concesso notificare l'esito dell'avvenuta valutazione entro la data del 9 marzo 2023 tramite caricamento in OsSC oppure comunicare la stessa al richiedente e all'AIFA nel caso di procedure eccezionalmente gestite in modalità cartacea.

1.8 Qual è la procedura per i rimborsi dei POL pagati con le tariffe antecedenti al 22 febbraio 2023?

Per le domande di rimborso da presentare all'AIFA si prega di seguire la procedura indicata al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/procedura-per-il-rimborso-delle-tariffe-versate-ai-sensi-dell-art-5-comma-12-della-legge-29-dicembre-1990-n-407-e-successive-modificazioni>.

Per le domande di rimborso delle somme versate ai CE si rinvia alle procedure dagli stessi applicate.

2. Operatività in CTIS

2.1 Come è regolato l'accesso dei centri clinici a CTIS?

Affinché i centri clinici possano accedere a CTIS è necessaria la registrazione in OMS di EMA.

La registrazione dei centri clinici in OMS è responsabilità del centro stesso. I centri già censiti in OMS devono assicurarsi che le informazioni inserite (indirizzo, nominativo) siano corrette e procederne all'aggiornamento ove necessario. Maggiori dettagli sono disponibili nel documento predisposto da EMA FAQs - User Access Management - CTIS Training Programme – Module 03.

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/quick-guide-how-use-organisation-management-service-oms-ctis-training-programme-module-03_en.pdf)

2.2 Qual è il ruolo del Comitato etico?

Il Regolamento (UE) n. 536/2014 prevede il coinvolgimento di un solo Comitato etico senza identificare i ruoli distinti di coordinatore e satellite. Il fascicolo di domanda presentato mediante il portale Clinical Trial Information System (CTIS) viene valutato dal Comitato etico territoriale individuato dal Promotore (in base alle indicazioni rese nella "Proposta operativa di gestione temporanea delle sperimentazioni secondo Regolamento 536/2014" nelle more della piena attuazione dei DM di riordino dei CE e Tariffa unica, o in base alle future disposizioni che verranno introdotte con i decreti ministeriali attuativi della Legge n.3/2018) oppure dal Comitato etico a valenza nazionale competente per materia - non appena operativo; in ogni caso, la valutazione da parte del Comitato etico si svolge tramite il Portale CTIS di concerto con l'Autorità Competente (AIFA). Il parere reso dal Comitato etico competente è valido per tutti i centri coinvolti nel territorio italiano.

2.3 Come è regolato l'accesso dei Comitati etici a CTIS? ->AGGIORNATA<-

Tutti i Comitati etici attualmente in OsSC sono stati inseriti da EMA in CTIS.

L'accesso a CTIS è nominale. Per accedere al CTIS *workspace* gli utenti dei CE devono disporre di un account EMA il cui *username* e il relativo indirizzo e-mail devono essere inviati ad AIFA (reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it). Utenti di altre applicazioni EMA (ad es. EudraCT, EudraVigilance) che hanno già un account EMA possono utilizzare tali credenziali.

Potranno accedere a CTIS solo gli utenti dei Comitati etici che abbiano partecipato alla sessione di formazione AIFA e in possesso del relativo attestato. L'attestato dovrà essere conservato per eventuali ispezioni/audit.

A seguito dell'individuazione dei CE in ottemperanza al Decreto del Ministero della Salute 26 gennaio 2023, ai fini della continuità operativa in CTIS, si raccomanda:

- mantenere, ove possibile, i referenti e back-up a cui sono state già assegnate le procedure in CTIS, in quanto la visibilità delle sperimentazioni cliniche in CTIS è associata al singolo utente collegato all'ORG-ID del CE;
- in caso di nuovi referenti per CTIS, nominati tra i componenti della segreteria, comunicare ad AIFA *username* e relativo indirizzo e-mail al seguente indirizzo di posta elettronica reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it

2.4 Chi è responsabile dell'aggiornamento dei dati dei Comitati etici in OMS? ->NUOVA<-

I CE dovranno provvedere ad aggiornare i dati della propria anagrafica nel portale OMS, in accordo alle indicazioni/istruzioni riportate:

- sul sito istituzionale di EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>
 - **Quick guide - How to use the Organisation Management Service (OMS) - User access management (Module 03)** (https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/quick-guide-how-use-organisation-management-service-oms-ctis-training-programme-module-03_en.pdf)
- sul sito SPOR - Organisations Management System: <https://spor.ema.europa.eu/sporwi/>
 - **E - OMS Change Requests - Guidance - Rules and Supporting documentation required by change request type** (<https://spor.ema.europa.eu/omswi/#/viewDocuments>)

A seguito dell'individuazione dei CE in ottemperanza al Decreto del Ministero della Salute 26 gennaio 2023, ai fini della continuità operativa in CTIS, si raccomanda:

- mantenere l'ORG-ID dei CE attualmente censiti e aggiornare, laddove necessario, esclusivamente i dati dell'anagrafica in OMS.
- In caso più CE confluiscono in un nuovo CE individuato, mantenere l'ORG-ID di almeno uno dei CE già censiti.
- In caso il CE individuato debba essere registrato in OMS, con l'assegnazione di un nuovo ORG-ID, è necessario contattare AIFA (reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it).

3. Comitati etici a valenza nazionale

3.1 Da chi devono essere valutate le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico? ->NUOVA<-

Le nuove richieste di valutazione di sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico che coinvolgono esclusivamente soggetti pediatrici devono essere sottomesse al Comitato etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico (CEN pediatrico); per le sperimentazioni miste, che includono soggetti pediatrici e soggetti adulti è lasciata facoltà al promotore l'indicazione del Comitato etico.

Gli emendamenti sostanziali (ES) in OsSC e le modifiche sostanziali (MS) in CTIS a sperimentazioni già autorizzate dovranno essere sottomesse allo stesso Comitato etico che ha originariamente valutato la sperimentazione clinica se ancora operativo. Nel caso il Comitato etico non sia più operativo, si applicano i criteri validi per le nuove domande di sperimentazione sopra esposti.

Si ricorda che le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano in ambito pediatrico che coinvolgono prodotti medicinali di terapia avanzata sono di competenza del Comitato etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate (CEN ATMP)

In ogni caso, l'indicazione del Comitato etico deve essere sempre riportata nella lettera di trasmissione (cover letter).

3.2 Da chi devono essere valutate le sperimentazioni cliniche che coinvolgono prodotti medicinali di terapia avanzata? ->NUOVA<-

Le nuove richieste di valutazione di sperimentazioni cliniche che coinvolgono prodotti medicinali di terapia avanzata devono essere sottomesse al Comitato etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate (CEN ATMP).

Gli emendamenti sostanziali in OsSC e le modifiche sostanziali in CTIS a sperimentazioni già autorizzate dovranno essere sottomessi allo stesso Comitato etico che ha originariamente valutato la sperimentazione clinica se ancora operativo. Nel caso il Comitato etico non sia più operativo, sono di competenza del CEN ATMP. In ogni caso, l'indicazione del Comitato etico deve essere sempre riportata nella lettera di trasmissione (cover letter).

4. Transizione in CTIS

4.1 È previsto il pagamento di oneri per la transizione in CTIS degli studi, già attivi sotto Direttiva?

Non è previsto il pagamento degli oneri di valutazione per la transizione degli studi in CTIS. Per i successivi emendamenti sostanziali si applicheranno le relative tariffe.

4.2 Quale documentazione è richiesta per poter transitare una Clinical Trial Application in CTIS? -

>NUOVA<

Le sperimentazioni cliniche autorizzate ai sensi della Direttiva 2001/20/EC (CTD) possono transitare al Regolamento (UE) n. 536/2014 previa presentazione e autorizzazione di una “**transitioning application**”. Non appena la domanda di transizione è autorizzata, alla sperimentazione in questione si applicano le norme del CTR.

Una domanda di transizione al CTR è considerata accettabile solo se tutti i documenti oggetto di transizione sono stati precedentemente approvati dallo Stato membro ai sensi della CTD prima dell'istanza di transizione. Questa informazione deve essere debitamente dichiarata nella lettera di trasmissione del promotore.

Da parte degli Stati membri interessati non è effettuata una nuova valutazione del fascicolo della domanda di transizione.

In accordo alle Q&A della Commissione Europea Eudralex vol. 10 (disponibile nella sezione “Chapter V - Additional documents” del sito “EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines” al seguente link: https://health.ec.europa.eu/document/download/bd165522-8acf-433a-9ab1-d7dceae58112_en?filename=regulation5362014_ga_en.pdf), per la Parte I devono essere fornite le ultime versioni autorizzate dei seguenti documenti:

- *protocollo armonizzato o consolidato (cioè uguale per tutti gli Stati membri coinvolti)*
- *IB (ultima versione armonizzata);*
- *Documenti pertinenti GMP;*
- *IMPD (ultima versione armonizzata);*
- *documenti relativi a medicinali non sperimentali (ovvero medicinali ausiliari ai sensi del CTR, se applicabile).*

Per la Parte II, sono richieste almeno il foglio informativo dei soggetti e il modulo di consenso informato approvati dal Comitato etico coordinatore (CEC) nell'ultima versione approvata, oltre al parere favorevole del CEC.

4.3 Cosa è richiesto dopo che la transizione è stata effettuata? ->NUOVA<

I documenti non inseriti in CTIS nell'istanza di transizione devono essere presentati nell'ambito della prima modifica sostanziale successiva all'autorizzazione della suddetta. In accordo a quanto stabilito dalle Q&A

della Commissione Europea Eudralex vol. 10 (disponibile nella sezione “Chapter V - Additional documents” del sito “EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines” al seguente link: https://health.ec.europa.eu/document/download/bd165522-8acf-433a-9ab1-d7dceae58112_en?filename=regulation5362014_qa_en.pdf) alla prima modifica sostanziale il promotore deve completare tutti gli elementi relativi alla Parte del fascicolo a cui appartiene il documento oggetto della modifica.

Il completamento del dossier di Parte II è richiesto solo se la modifica sostanziale è relativa ad un documento di Parte II. In tal caso il promotore deve completare il dossier di Parte II inserendo in CTIS il documento emendato, redatto preferibilmente in accordo al modulo del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici (CCNCE) e di cui chiede l'autorizzazione, e le ultime versioni della restante documentazione approvata sotto direttiva e in vigore.

Esempio: modifica sostanziale di sola Parte II (SM al consenso informato)

Dovranno essere caricati nel portale:

- il nuovo consenso informato;
- tutti gli altri documenti di Parte II, precedentemente non inseriti in CTIS, autorizzati sotto direttiva e in vigore al momento della modifica sostanziale o prodotti ex novo, se obbligatori, in base ai moduli di Parte II pubblicati.

Esempio: modifica sostanziale di sola Parte I (SM al solo protocollo oppure SM all'IMPD)

È obbligo del promotore completare la sola Parte I. Non è richiesta alcuna azione per i documenti di Parte II.

5. Documentazione del fascicolo di domanda

5.1 È prevista la presentazione di documentazione locale centro specifica o aggiuntiva?

No. Il Regolamento europeo non prevede ulteriore documentazione centro-specifica per la presentazione delle domande di sperimentazione clinica, che deve essere caricata unicamente nel portale europeo. Si raccomanda ai centri di sperimentazione di adottare la modulistica nazionale pubblicata sul portale di AIFA (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/centro-coordinamento-comitati-etici>) e non richiedere ulteriore documentazione, al fine di non creare ostacoli alla presentazione coordinata delle domande di sperimentazione multicentriche. Tale requisito è applicabile comunque anche alle sperimentazioni monocentriche, per le quali il Regolamento europeo non introduce regole distinte.

5.2 Dove deve essere indicato il Comitato etico proposto dal promotore? ->NUOVA<-

Nella domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica in CTIS non è presente un dato strutturato nel sistema per poter indicare il Comitato etico competente, pertanto è necessario indicare quest'ultimo nella lettera di trasmissione (cover letter). Nel caso si preferisca utilizzare un documento separato per elencare i Comitati etici proposti per i diversi Stati membri coinvolti nella sperimentazione clinica (es. allegato alla lettera di trasmissione) è necessario riportare nella lettera di trasmissione un chiaro riferimento a tale documento con indicazione in evidenza che il Comitato etico per l'Italia è elencato in un documento separato e diverso dalla lettera di trasmissione (cover letter).

5.3 Occorre indicare il Comitato etico selezionato nel caso in cui l'Italia sia coinvolta solo per la parte I della domanda di sperimentazione?

Sì, il CE scelto deve essere indicato in ogni caso nella cover letter (lettera di accompagnamento) in quanto, in accordo a quanto stabilito dal CTR all'Articolo 4 - Autorizzazione preventiva e al D.M. 30 gennaio 2023 la revisione da parte del Comitato etico include la valutazione degli aspetti relativi al protocollo di studio, compresi nella parte I della relazione di valutazione

5.4 È obbligatoria la presenza di un rappresentante legale del promotore nell'Unione Europea?

La figura del rappresentante legale UE è obbligatoria per l'Italia, ai sensi dell'art. 74 del Regolamento (EU) 536/2014, non avendo l'Italia adottato alcuna prescrizione in deroga. Tale informazione deve essere indicata nella cover letter.

5.5 Quali requisiti linguistici sono richiesti per la documentazione di Parte I?

In accordo a quanto stabilito nell'Annex II (Language requirements for part I documents) del documento Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers per l'Italia, i seguenti documenti dovranno essere presentati come indicato di seguito:

- **Cover letter (lettera di accompagnamento):** deve essere presentata in lingua inglese. Non è previsto un template nazionale, per cui si rimanda a quanto previsto dall'Allegato I (lettera B) del Regolamento (UE) n. 536/2014.
- **Sinossi del protocollo:** deve essere presentata sia in inglese sia in italiano. Il promotore, inoltre, dovrebbe considerare di presentare anche una ulteriore versione della sinossi in un linguaggio di facile comprensione per persone non addette ai lavori ("understandable to a layperson").
- **Etichette:** in italiano

5.6 Quali requisiti linguistici sono richiesti per la documentazione di Parte II?

L'art. 26 del Regolamento (UE) 536/2014 indica che "La lingua del fascicolo di domanda, o di parti dello stesso, è stabilita dallo Stato membro interessato. Gli Stati membri, nell'applicare il primo comma, esaminano la possibilità di accettare, nella documentazione non destinata ai soggetti, una lingua di comune comprensione nel campo medico", pertanto si ritiene accettabile la presentazione dei documenti di parte II in lingua inglese, ad eccezione di quelli destinati ai pazienti.

Dichiarazione che i dati saranno trattati conformemente al diritto nazionale in materia di protezione dei dati (CTIS – Parte II campo "Compliance with national requirements on Data Protection"): in ottemperanza a quanto previsto dal Regolamento (EU) 536/2014 (Allegato I, lettera R), il promotore o il suo rappresentante presentano una dichiarazione secondo cui i dati saranno raccolti e trattati conformemente alla direttiva 95/46/CEE. Attualmente l'Italia non ha adottato alcuna particolare prescrizione sui requisiti linguistici né stabilito alcun template per tale dichiarazione, si rimanda pertanto al template europeo pubblicato dalla in EudraLex, Vol 10, Chapter 1.

Conformità alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto (CTIS – sezione Parte II, campo "Compliance with use of Biological samples"). Si raccomanda l'utilizzo del template predisposto dalla Commissione Europea "Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples (Article 7.1h)", (https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#fragment1) disponibile anche nella versione italiana sul Portale AIFA, elaborata dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici (CCNCE).

6. Safety

6.1 Annual Safety Report (ASR/DSUR) - Nell'eventualità che per una stessa molecola siano in corso sia sperimentazioni autorizzate secondo il Regolamento (EU) n. 536/2014, sia sperimentazioni approvate secondo la Direttiva 2001/20/EC (periodo di transizione) come devono essere presentati gli ASR ad AIFA e ai CE?

Se lo Sponsor ha almeno 1 studio clinico approvato/trasferito in CTIS deve notificare l'ASR ad AIFA solo in CTIS per tutti gli studi clinici coperti dall'ASR, inclusi quelli sottomessi in OsSC sotto Direttiva 2001/20/EC, indicando nella cover letter tutti gli Stati membri interessati in tutti gli studi in corso in EU/EEA (sia quelli approvati in accordo alla Direttiva 2001/20/EC sia quelli in accordo al Regolamento 536/2014). Non è necessario inviare l'ASR ai Comitati etici, in quanto hanno accesso alla sezione di CTIS relativa agli ASR.

Resta invariato l'obbligo da parte del Promotore di notifica dell'ASR/DSUR ai Comitati etici degli studi in corso autorizzati esclusivamente in accordo alla Direttiva 2001/20/EC e non trasferiti in CTIS.

6.2 SUSAR - Come avverrà per l'Italia il coinvolgimento dei Comitati etici nella valutazione delle SUSAR e della relazione annuale sulla sicurezza?

L'unica via di sottomissione delle SUSARs all'Autorità Competente resta quella via Eudravigilance (EV-CTM).

Per il reporting delle SUSARs ai CE nel periodo di transizione, si fa presente quanto segue:

- Se la SUSAR si è verificata in una sperimentazione clinica approvata in accordo alla Direttiva 2001/20/EC (e non trasferita in CTIS), gli obblighi di notifica immediata verso i CE restano invariati;
- Se la SUSAR si è verificata in una sperimentazione clinica approvata in CTIS (o trasferita in CTIS) non sono previsti obblighi di notifica addizionali dello Sponsor verso i CE.

6.3 Per le Sperimentazioni cliniche autorizzate in accordo alla CTD come dovranno essere trasmesse le USM?

Se la USM si riferisce ad uno studio clinico trasmesso attraverso OsSC e non migrato sul sistema, la USM dovrà essere trasmessa sia attraverso OsSC, sia attraverso l'indirizzo di posta di seguito riportato: sperimentazione.clinica@aifa.gov.it

Le USM notificate attraverso il sistema CTIS saranno relative solo allo studio presente nel sistema CTIS.

7. Varie

7.1 In quale situazione è possibile emettere una decisione "approvazione a condizione" (approvable subjects to conditions) per la parte II della domanda?

Il CE è responsabile e indipendente nella valutazione della Parte II della domanda di sperimentazione. Eventuali condizioni nella conclusione di parte II saranno riportate nel provvedimento di decisione finale,

inserito da AIFA in CTIS entro 5 giorni dalla conclusione di parte I e di parte II. In ogni caso, si ricorda che anche per la parte II è possibile emettere una decisione "approvable subjects to conditions" solo se il profilo beneficio/rischio è favorevole e se le condizioni siano relative a problematiche già individuate nelle RFI e non impediscano quindi l'avvio del trial.

Per ulteriori dettagli sulle condizioni applicabili far riferimento al documento Clinical Trials Regulation (Eu) No 536/2014 Questions & Answers pubblicato dalla Commissione europea in condivisione con gli Stati membri.

7.2 Quali sono i requisiti assicurativi nell'ambito di una sperimentazione clinica a basso livello di intervento?

Non è necessaria un'assicurazione aggiuntiva e si applicano i sistemi di risarcimento già in essere presso la singola struttura per la normale pratica clinica, come previsto dall'articolo 76, comma 3 del Regolamento (EU) 536/2014: *"Gli Stati membri non richiedono al promotore l'uso supplementare dei sistemi di cui al paragrafo 1 per sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento se ogni possibile danno che un soggetto può subire a causa dell'utilizzo del medicinale sperimentale conformemente al protocollo della specifica sperimentazione clinica sul territorio di tale Stato membro è coperto dal sistema di risarcimento applicabile già esistente."*

7.3 Qualora l'Italia fosse proposta come Stato membro Relatore, è richiesta una notifica preventiva? E se sì, quanto tempo prima deve essere fatta?

Benché non corra l'obbligo di notificare preventivamente AIFA in caso l'Italia venga proposta come Stato membro Relatore, per esigenze organizzative interne e in caso di sperimentazioni con particolari elementi di complessità è raccomandata una preventiva informazione da inviare all'indirizzo reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it, al fine di garantire l'ottimale disponibilità delle risorse.

7.4 Come occorre procedere nel caso in cui l'Italia sia coinvolta solo per la parte II della domanda di sperimentazione?

Fare riferimento all'art. 11 del CTR e a quanto indicato nel documento Clinical Trials Regulation (Eu) No 536/2014 Questions & Answers, pubblicato dalla Commissione europea in condivisione con gli Stati membri, in caso di presentazione e valutazione della sola Parte II.

7.5 Come devono essere gestite eventuali richieste di rimborso per oneri corrisposti erroneamente?

Per eventuali richieste di rimborso per oneri corrisposti erroneamente occorre scrivere a: a.supporto@aifa.gov.it, specificando nell'oggetto e nel testo che si tratta di "TARIFFA UNICA".