



SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Documento di Questions & Answers

Versione 2.0 (11/2025)

Sommario

1.	Operatività nel portale Clinical Trial Information System (CTIS).....	5
1.1	Come è regolato l'accesso dei centri clinici a CTIS? ->AGGIORNATA<-.....	5
1.2	Come è regolato l'accesso dei Comitati etici a CTIS?.....	5
1.3	Chi è responsabile dell'aggiornamento dei dati dei Comitati etici in OMS?.....	5
2.	Comitati etici a valenza nazionale.....	6
2.1	Da chi devono essere valutate le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico?.....	6
2.2	Da chi devono essere valutate le sperimentazioni cliniche che coinvolgono prodotti medicinali di terapia avanzata?.....	6
3.	Documentazione del fascicolo di domanda	7
3.1	È prevista la presentazione di documentazione locale centro specifica o aggiuntiva?	7
3.2	Dove deve essere indicato il Comitato etico proposto dal promotore?.....	7
3.3	Occorre indicare il Comitato etico selezionato nel caso in cui l'Italia sia coinvolta solo per la parte I della domanda di sperimentazione?	7
3.4	È obbligatoria la presenza di un rappresentante legale del promotore nell'Unione Europea?	7
3.5	Quali requisiti linguistici sono richiesti per la documentazione di Parte I?.....	7
3.6	Quali requisiti linguistici sono richiesti per la documentazione di Parte II?	7
3.7	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”)	8
3.8	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”).....	8
4.	Safety	8
4.1	Annual Safety Report (ASR) – Per tutte le sperimentazioni cliniche presentate nel portale CTIS come devono essere trasmessi gli ASR ad AIFA e ai CE? ->AGGIORNATA<-	8
4.2	SUSAR - Come avviene per l'Italia la notifica delle SUSAR? ->AGGIORNATA<-	8
4.3	Come devono essere trasmesse le notifiche di sicurezza (Urgent Safety Measure – USM, Unexpected Event – UE) ad AIFA e CE? ->AGGIORNATA<-.....	8
4.4	In base all'art. 43 del CTR l'obbligo di invio dell'ASR decorre dalla autorizzazione iniziale della sperimentazione clinica, anche se non avviata? ->NUOVA<-.....	8
5.	Sperimentazione clinica con farmaco e dispositivo medico ->NUOVA<-.....	9
5.1	Quali sono gli adempimenti a carico del richiedente per un IVD al di fuori della destinazione d'uso o senza marchio CE, che viene utilizzato su campioni prelevati dai pazienti nel corso di una sperimentazione clinica? ->NUOVA<-.....	9
5.2	Come individuare il corretto percorso regolatorio da seguire per l'approvazione di prodotti combinati medicinale-dispositivo medico? ->NUOVA<-.....	9
5.3	Il CE responsabile della valutazione di un'indagine clinica su dispositivo medico o dello studio delle prestazioni di un IVD deve essere obbligatoriamente lo stesso qualora tale studio sia parte integrante di una sperimentazione clinica? Esiste un vincol normativo che imponga al promotore la scelta di un unico CE? ->NUOVA<-.....	9
6.	Sperimentazione clinica con radiofarmaci ->NUOVA<-.....	10

6.1	Per sperimentazioni cliniche con radiofarmaci, in che modo lo sponsor può dimostrare l'aderenza del programma di ricerca ai principi dalla direttiva Euratom 59/2013 (pubblicazione 62 dell'ICRP - Radiological Protection in Biomedical Research) nonché alle indicazioni della Commissione europea, "Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research" e s.m.i.? ->NUOVA<-	10
6.2	Per sperimentazioni cliniche con radiofarmaci, quali informazioni deve valutare il Comitato etico, per ottemperare a quanto stabilito dal Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101, che recepisce la direttiva europea 2013/59/Euratom e stabilisce le norme fondamentali di sicurezza e radioprotezione? ->NUOVA<-	11
7.	Varie	11
7.1	In quale situazione è possibile emettere una decisione "approvazione a condizione" (approvable subjects to conditions)" per la parte II della domanda?	11
7.2	Quali sono i requisiti assicurativi nell'ambito di una sperimentazione clinica a basso livello di intervento?	12
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?	12
7.4	Come occorre procedere nel caso in cui l'Italia sia coinvolta solo per la parte II della domanda di sperimentazione?	12
7.5	Come devono essere gestite eventuali richieste di rimborso per oneri corrisposti erroneamente?	12
7.6	Il promotore di una sperimentazione non commerciale, qualora riceva un finanziamento da parte di aziende private, è tenuto a presentare copia del contratto stipulato con il finanziatore? ->NUOVA<-	12
7.7	Il Comitato etico è sempre tenuto a rilasciare l'Assessment report di parte II? ->NUOVA<-	12

Questo nuovo documento Versione 2.0 (10/2025) che verrà costantemente aggiornato raccoglie le Questions & Answers precedentemente pubblicate sul sito istituzionale di AIFA, raggruppandole per tipologia.

Document history	
Versione superata	Versione 1.0 (05/2023)
Sezioni eliminate perché non più applicabili	Operatività in OsSC Transizione in CTIS
Q&A aggiornate	Come è regolato l'accesso dei centri clinici a CTIS?
Q&A nuove	– Quale informazione deve essere riportata nel campo "If applicable, unique identification number of the site", del modulo di idoneità sito specifica? – Il promotore di una sperimentazione non commerciale, qualora riceva un finanziamento da parte di aziende private, è tenuto a presentare copia del contratto stipulato con il finanziatore? – Il Comitato etico è sempre tenuto a rilasciare l'Assessment report di parte II?
Sezioni aggiornate	Safety
Sezioni nuove	– Sperimentazione clinica con farmaco e dispositivo medico – Sperimentazione clinica con radiofarmaci

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/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

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
IMP	Medicinale sperimentale
AxMP	Medicinale ausiliario
ORG-ID	Organisation_ID (identificativo unico in OMS).
RMS	Reporting Member State
MSC	Member State Concerned
IVD	Dispositivo medico-diagnostico in vitro
D.M. Tariffa Unica	D.M. 30 gennaio 2023 recante "Determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei comitati etici territoriali e dei comitati etici a valenza nazionale"
D.M. CE	D.M. 30 gennaio 2023 recante "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali"

1. Operatività nel portale Clinical Trial Information System (CTIS)

1.1 Come è regolato l'accesso dei centri clinici a CTIS? ->AGGIORNATA<-

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 procedere all'aggiornamento ove necessario. Maggiori dettagli sono disponibili nel portale di EMA nella sezione "training and support" (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-information-system-ctis-training-support#handbook-for-clinical-trial-sponsors-13650>).

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. Il CTR prevede il coinvolgimento di un solo Comitato etico senza identificare i ruoli distinti di coordinatore e satellite. Il fascicolo di domanda presentato mediante CTIS viene valutato dal Comitato etico individuato dal Promotore.

La valutazione da parte dei Comitati etici si svolge tramite 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.

1.2 Come è regolato l'accesso dei Comitati etici a CTIS?

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 email 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 D.M. CE, 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 email al seguente indirizzo di posta elettronica reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it

1.3 Chi è responsabile dell'aggiornamento dei dati dei Comitati etici in OMS?

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).

2. Comitati etici a valenza nazionale

2.1 *Da chi devono essere valutate le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico?*

Le nuove richieste di valutazione di sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico che coinvolgono esclusivamente soggetti pediatrici devono essere presentate 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 presentati 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 accompagnamento (cover letter).

2.2 *Da chi devono essere valutate le sperimentazioni cliniche che coinvolgono prodotti medicinali di terapia avanzata?*

Le nuove richieste di valutazione di sperimentazioni cliniche che coinvolgono prodotti medicinali di terapia avanzata devono essere presentate 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 presentati 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 accompagnamento (cover letter).

3. Documentazione del fascicolo di domanda

3.1 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.

3.2 Dove deve essere indicato il Comitato etico proposto dal promotore?

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 accompagnamento (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 accompagnamento 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 accompagnamento (cover letter).

3.3 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 lettera di accompagnamento (cover letter) in quanto, in accordo a quanto stabilito dal CTR all'Articolo 4 - Autorizzazione preventiva e al D.M. CE 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

3.4 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.

3.5 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:

- **Lettera di accompagnamento (cover letter):** 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

3.6 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.

3.7 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.

3.8 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).

4. Safety

4.1 Annual Safety Report (ASR) – Per tutte le sperimentazioni cliniche presentate nel portale CTIS come devono essere trasmessi gli ASR ad AIFA e ai CE? ->AGGIORNATA<-

Il promotore deve trasmettere l'ASR ad AIFA in CTIS per tutti gli studi clinici interessati dall'ASR. Non è necessario inviare l'ASR ai Comitati etici.

Per maggiori informazioni sulle modalità di trasmissione fare riferimento al materiale di formazione EMA dedicato.

4.2 SUSAR - Come avviene per l'Italia la notifica delle SUSAR? ->AGGIORNATA<-

L'unica via di sottomissione delle SUSAR da parte del promotore all'Autorità Competente resta quella indiretta via Eudravigilance (EV-CTM).

Non sono previsti obblighi addizionali verso i CE mentre persistono gli obblighi di notifica delle informazioni di sicurezza agli sperimentatori (documento Q&A della Commissione europea – link in premessa).

4.3 Come devono essere trasmesse le notifiche di sicurezza (Urgent Safety Measure – USM, Unexpected Event – UE) ad AIFA e CE? ->AGGIORNATA<-

Le notifiche di sicurezza devono essere trasmesse da parte del Promotore ad AIFA e CE attraverso CTIS.

4.4 In base all'art. 43 del CTR l'obbligo di invio dell'ASR decorre dalla autorizzazione iniziale della sperimentazione clinica, anche se non avviata? ->NUOVA<-

Si conferma che la disposizione è valida anche in caso in cui la sperimentazione clinica non sia stata ancora avviata, come stabilito dall'articolo 43 del CTR che fa riferimento alla sola data di autorizzazione ("L'obbligo di cui al paragrafo 1 decorre dalla prima autorizzazione di una sperimentazione clinica in conformità al presente regolamento.").

5. Sperimentazione clinica con farmaco e dispositivo medico ->NUOVA<-

5.1 Quali sono gli adempimenti a carico del richiedente per un IVD al di fuori della destinazione d'uso o senza marchio CE, che viene utilizzato su campioni prelevati dai pazienti nel corso di una sperimentazione clinica? ->NUOVA<-

In Italia la sperimentazione clinica dei farmaci e gli studi delle prestazioni degli IVD seguono percorsi diversi e separati. Sono altresì diverse le Autorità Competenti che effettuano la valutazione degli studi: AIFA valuta e autorizza le sperimentazioni cliniche dei medicinali e il Ministero della Salute, Ufficio 4 - Dispositivi medico diagnostici in vitro valuta e autorizza gli studi delle prestazioni degli IVD, nei casi previsti dal Regolamento (UE) n. 2017/746.

In accordo alla linea guida MDCG2022-10 (di cui si deve ritenere valida l'ultima versione aggiornata) è necessario effettuare uno studio delle prestazioni se, all'interno di una sperimentazione clinica, si utilizza un IVD con scopo medico non marcato CE o al di fuori della destinazione d'uso ("*Q&A on the interface between Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials for medicinal products for human use (CTR) and Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR)*") - https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en).

La presentazione di una domanda di studio delle prestazioni al Ministero e la valutazione che viene effettuata è indipendente dalla presentazione della domanda di sperimentazione clinica del farmaco. Sul portale del Ministero è possibile trovare tutte le informazioni relative agli studi delle prestazioni (<https://www.salute.gov.it/new/it/tema/dispositivi-medici/studi-delle-prestazioni-dei-dispositivi-medico-diagnostici-vitro/>).

La presentazione di una domanda di autorizzazione della sperimentazione farmacologica deve essere effettuata tramite CTIS in accordo al Regolamento (UE) n. 536/2014 e la valutazione è indipendente dallo studio delle prestazioni sull'IVD. Per le informazioni relative all'IVD da presentare nel contesto della domanda di autorizzazione della sperimentazione clinica, si rimanda alla linea guida MDCG2022-10, con particolare riferimento alla Q&A 12 del documento sopra citato. L'eventuale autorizzazione di AIFA è relativa al solo intervento farmacologico.

L'arruolamento può iniziare dopo la suddetta autorizzazione, qualora la valutazione dello studio delle prestazioni sull'IVD da parte del Ministero si sia conclusa positivamente o l'uso dell'IVD, all'interno della sperimentazione clinica, non sia determinante per l'arruolamento. L'uso dell'IVD potrà avvenire solo ed esclusivamente dopo la conclusione dell'iter di valutazione di competenza del Ministero. È responsabilità esclusiva del promotore l'assolvimento degli obblighi previsti dal CTR 536/2014 e IVDR 746/2017.

5.2 Come individuare il corretto percorso regolatorio da seguire per l'approvazione di prodotti combinati medicinale-dispositivo medico? ->NUOVA<-

Premesso che è sempre in capo al promotore la classificazione di uno studio clinico e l'individuazione quindi dei percorsi regolatori da seguire per la relativa approvazione:

- per prodotti che sono una combinazione integrale medicinale-dispositivo medico l'elemento discriminante è la funzione del medicinale; qualora questa sia considerata ancillare (o accessoria), il prodotto è classificato come dispositivo medico; ai fini dell'avvio di una indagine clinica non si applica, quindi, il Regolamento (UE) n. 536/2014 e non deve essere presentata alcuna domanda all'AIFA. La normativa di riferimento è quella dei dispositivi medici e l'Autorità Competente è il Ministero della Salute;
- viceversa, quando il medicinale ha una funzione primaria, il prodotto combinato va considerato prevalentemente medicinale e, quindi, per le sperimentazioni cliniche si applica il Regolamento (UE) n. 536/2014 e le relative domande di autorizzazione devono essere presentate solo tramite il portale CTIS.

Per la definizione di combinazione integrale si rimanda alle Q&A sul Regolamento (UE) n. 536/2014 (link in premessa) (1.12 Question: A study might involve a medical device – what does this mean in terms of EU regulation of clinical trials?) e ai documenti e linee guida nella sezione della Commissione europea "Devices –

Sector” (https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector_en), di cui si deve ritenere valida l'ultima versione aggiornata.

Per ulteriori informazioni n merito alle sperimentazioni cliniche dei dispositivi medici si suggerisce di contattare anche il Ministero della Salute, Ufficio 6 - Sperimentazione clinica dei dispositivi medici (<https://www.salute.gov.it/new/it/tema/dispositivi-medici/valutazione-clinica-dei-dispositivi-medici/>)

5.3 Il CE responsabile della valutazione di un'indagine clinica su dispositivo medico o dello studio delle prestazioni di un IVD deve essere obbligatoriamente lo stesso qualora tale studio sia parte integrante di una sperimentazione clinica? Esiste un vincolo normativo che imponga al promotore la scelta di un unico CE? ->NUOVA<-

No, la normativa vigente non impone al promotore l'obbligo di individuare un unico Comitato etico per la valutazione congiunta di una indagine clinica su dispositivo medico o dello studio delle prestazioni di un IVD e della sperimentazione clinica, anche qualora tali attività siano tra loro integrate. Tuttavia, si raccomanda al promotore, nell'ottica di garantire il buon andamento e l'efficienza del processo valutativo, di individuare, ove possibile, un unico CE. Qualora il promotore opti per la designazione di CE distinti, è opportuno che tale scelta sia adeguatamente motivata in lettera di accompagnamento (cover letter).

6. Sperimentazione clinica con radiofarmaci ->NUOVA<-

6.1 Per sperimentazioni cliniche con radiofarmaci, in che modo lo sponsor può dimostrare l'aderenza del programma di ricerca ai principi dalla direttiva Euratom 59/2013 (pubblicazione 62 dell'ICRP - Radiological Protection in Biomedical Research) nonché alle indicazioni della Commissione europea, "Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research" e s.m.i.? ->NUOVA<-

Per sperimentazioni cliniche con radiofarmaci, al fine di dimostrare l'aderenza del programma di ricerca ai principi dalla direttiva Euratom 59/2013 (della pubblicazione 62 dell'ICRP) nonché alle indicazioni della Commissione europea, "Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research" e s.m.i., il promotore è tenuto ad includere le relative informazioni nel protocollo, in accordo all'Allegato I del Regolamento 536/2014, sezione D, per consentire la valutazione dei benefici e dei rischi relativamente all'esposizione alle radiazioni ionizzanti, come previsto dall'articolo 6, paragrafi 1 (b)(i) e (ii).

Il Q&A 7.53 del documento della Commissione europea (link in premessa) elenca le informazioni che dovrebbero essere presenti nel protocollo di sperimentazioni con radiofarmaci, sia per procedure diagnostiche sia per procedure radioterapiche. In particolare, le procedure radioterapiche si distinguono in radioterapia esterna, brachiterapia e terapie con radiofarmaci, ma solo queste ultime ricadono nell'ambito di applicazione del Regolamento 536/2014.

Nelle sperimentazioni con radiofarmaci, i rischi di un trattamento inefficace a causa di una dose assorbita insufficiente per le lesioni al bersaglio e i rischi di tossicità a lungo termine grave/irreversibile a causa di una dose assorbita eccessiva per gli organi a rischio, devono essere monitorati e mitigati durante lo studio per ottimizzare il rapporto beneficio/rischio per il singolo partecipante alla sperimentazione. Pertanto, il promotore deve riportare nel protocollo:

1. una sezione beneficio/rischio;
2. le procedure dosimetriche;
3. le dosi assorbite nel target (in Gy) per le lesioni tumorali;
4. i limiti di dose per gli organi a rischio sulla base delle migliori evidenze disponibili;
5. eventuali adattamenti necessari del piano di trattamento, ad es. a causa della terapia di combinazione che può influenzare l'effetto biologico della radioterapia.

La documentazione di parte II dovrà riflettere i contenuti riportati nel protocollo. Si precisa infine che il Regolamento 536/2014, e di conseguenza il portale CTIS, non prevedono documentazione aggiuntiva rispetto a quanto stabilito nell'Allegato I del Regolamento 536/2014.

È responsabilità esclusiva dello promotore l'assolvimento di tutti gli obblighi della normativa applicabile.

6.2 Per sperimentazioni cliniche con radiofarmaci, quali informazioni deve valutare il Comitato etico, per ottemperare a quanto stabilito dal Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101, che recepisce la direttiva europea 2013/59/Euratom e stabilisce le norme fondamentali di sicurezza e radioprotezione? - >NUOVA<-

Rientra nei compiti e responsabilità del Comitato etico la valutazione dell'aderenza del programma di ricerca ai principi della pubblicazione 62 dell'ICRP nonché alle indicazioni della Commissione europea, "Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research" e s.m.i., in ottemperanza a quanto stabilito dal Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101.

In tale ambito, per sperimentazioni cliniche con radiofarmaci, il Comitato etico è chiamato a valutare:

- gli aspetti relativi al protocollo di studio, inclusi nella parte I della relazione di valutazione di cui all'articolo 6 del Regolamento 536/2014, come previsto dall'articolo 1, commi 1 e 2 del D.M. CE;
- gli aspetti inclusi nella parte II della relazione di valutazione di cui all'articolo 7 del Regolamento 536/2014 e come disposto dell'articolo 2 comma 10 della Legge n. 3 del 2018.

Si precisa infine che il Regolamento 536/2014, e di conseguenza il sistema CTIS, non prevede la produzione e la presentazione di documentazione aggiuntiva, diversa da quella già prevista dall'Allegato I del Regolamento stesso.

Infine, il parere finale del Comitato etico attestante l'aderenza del programma di ricerca ai principi della pubblicazione 62 dell'ICRP nonché alle indicazioni della Commissione europea, "Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research" e s.m.i., come disposto dal Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101, è inserito all'interno dell'Assessment report di parte II immediatamente sotto alla sezione "14 Final Decision".

14) FINAL DECISION

The Clinical trial is approvable	☐
The Clinical trial is not approvable	☐
The Clinical trial is approvable subjects to conditions	☐

Insert the opinion on radioprotection according to requirements of "Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research"

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".

7.6 Il promotore di una sperimentazione non commerciale, qualora riceva un finanziamento da parte di aziende private, è tenuto a presentare copia del contratto stipulato con il finanziatore? ->NUOVA<-

Sì. Nel caso in cui una sperimentazione non commerciale si avvalga di un contributo economico da parte di soggetti privati, il promotore è tenuto a includere, all'interno del fascicolo di domanda, copia del contratto stipulato con l'azienda finanziatrice ai sensi dell'art. 2 comma 6 del D.M. 30 novembre 2021. Tale documentazione sarà oggetto di valutazione del CE nell'ambito della Parte II, in quanto i contenuti del contratto potrebbero incidere sulla corretta qualificazione della natura non commerciale dello studio e, conseguentemente, sull'applicazione della relativa tariffa.

7.7 Il Comitato etico è sempre tenuto a rilasciare l'Assessment report di parte II? ->NUOVA<-

Sì. Se il Comitato etico non presenta la conclusione di parte II con il caricamento in CTIS dell'Assessment report di parte II, entro la tempistica prevista, la conclusione della parte II della domanda si chiude con "No Conclusion" e il processo di valutazione della domanda procede comunque alla fase di decisione in capo ad AIFA.

AIFA in tal caso procede ad autorizzare l'avvio dello studio iniziale o la modifica sostanziale sotto la condizione sospensiva dell'acquisizione del parere favorevole del competente Comitato etico sugli aspetti compresi nella Parte II della relazione di valutazione.

Al momento dell'acquisizione del citato parere favorevole, AIFA emetterà il provvedimento di avveramento della condizione sospensiva di cui sopra, con conseguente piena efficacia della autorizzazione, che verrà trasmesso al promotore attraverso il Portale EU CTIS per mezzo delle funzionalità di gestione delle misure correttive.