# SPERIMENTAZIONI CLINICHE

# Documento di Questions & Answers

*Versione 10.0 (11/2026)*

*Documento disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/web/guest/regolamento-europeo-sperimentazioni-cliniche*

## Sommario

1. **Operatività nel portale Clinical Trial Information System (CTIS)** ..... 6
*1.1 Come è regolato l'accesso dei centri clinici a CTIS?* ..... 6
*1.2 Come è regolato l'accesso degli utenti dei Comitati etici a CTIS?* ..... 6
*1.3 Come è regolata la visualizzazione e l'operatività dei Comitati etici in CTIS per ogni singola sperimentazione di competenza?* ..... 6
2. **Comitati etici** ..... 6
*2.1 Qual è il ruolo del Comitato etico?* ..... 6
*2.2 Da chi devono essere valutate le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico?* ..... 6
*2.3 Da chi devono essere valutate le sperimentazioni cliniche che coinvolgono prodotti medicinali di terapia avanzata?* ..... 7
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?* ..... 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?* ..... 8
*3.7 Qualora uno studio coinvolga centri in Regioni il cui bilinguismo sia garantito a livello normativo, è obbligatoria la presentazione del consenso informato anche nella seconda lingua in uso nella Regione unitamente al certificato di traduzione?* ..... 8
*3.8 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
*3.9 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
*3.10 Quale informazione deve essere riportata nel campo "If applicable, unique identification number of the site", del modulo di idoneità sito specifica?* ..... 8
*3.11 In seguito all'adozione del Regolamento (UE) n. 536/2014, quali sono le novità circa l'idoneità dei siti clinici?* 9
*3.12 Il promotore quali forme di pubblicità e quali modalità di reclutamento può utilizzare?* ..... 9
*3.13 È corretto che per medicinali dotati di A.I.C non sia prevista una rietichettatura che li identifichi come sperimentali, a meno di necessità di mascheramento? Questo si applica sia nel caso in cui il medicinale è fornito dal promotore e sia nel caso in cui sia il sito della sperimentazione ad approvvigionarsene?* ..... 9
*3.14 L'eccezione al possesso di un'autorizzazione prevista dal CTR art. 61, paragrafo 5, lettera a) è applicabile anche al caso in cui il farmaco sperimentale o ausiliario rietichettato e/o riconfezionato dalla farmacia ospedaliera venga consegnato dallo sperimentatore al paziente per uso domiciliare?* ..... 10
*3.15 Quali sono i requisiti assicurativi nell'ambito di una sperimentazione clinica a basso livello di intervento?* ..... 10
*3.16 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?* ..... 10
4. **Safety** ..... 10
*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?* ..... 10
*4.2 SUSAR - Come avviene per l'Italia la notifica delle SUSAR?* ..... 11
*4.3 Come devono essere trasmesse le notifiche di sicurezza (Urgent Safety Measure – USM, Unexpected Event – UE) ad AIFA e CE?* ..... 11
*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?* ..... 11
**5. Sperimentazione clinica con farmaco e dispositivo medico** ..... **11**
*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?* ..... 11

*5.2 Come individuare il corretto percorso regolatorio da seguire per l'approvazione di prodotti combinati medicinale-dispositivo medico?* ..... *12*
*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?* ..... *12*
6. **Sperimentazione clinica con radiofarmaci** ..... 12
*6.1 Per sperimentazioni cliniche con radiofarmaci, in che modo il promotore 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.?* ..... *12*
*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?* ..... *13*
7. **Tariffe** ..... 13
*7.1 Come devono essere gestite eventuali richieste di rimborso per oneri corrisposti erroneamente?* ..... *14*
*7.2 L'esenzione della tariffa unica prevista dal D.M. 30 novembre 2021 è applicabile anche per un ente no profit che soddisfa i requisiti del decreto ma che ha sede legale fuori dall'Italia?* ..... *14*
*7.3 Per modifiche sostanziali di sola parte II, in cui l'Italia sia RMS, è necessario versare la quota di maggiorazione "Italia RMS – maggiorazione SC – MS"?* ..... *14*
*7.4 Nel caso in cui, al momento della presentazione di domande limitate agli aspetti compresi nella sola parte I (art. 11) ci sia l'incertezza sul numero di centri che saranno coinvolti, se più o meno di 15 centri sperimentali, quale tariffa deve essere pagata per la presentazione iniziale?* ..... *14*
*7.5 Il pagamento della tariffa unica è valido trascorsi 30 giorni dalla data di versamento?* ..... *14*
*7.6 Quale tariffa deve essere applicata per un protocollo integrato di Fase I/II o Fase I/III?* ..... *14*
*7.7 È sempre obbligatorio l'assolvimento dell'imposta di bollo?* ..... *15*
*7.8 Qual è la procedura per i rimborsi dei POL pagati con le tariffe antecedenti al 22 febbraio 2023?* ..... *15*
*7.9 Quali adempimenti devono svolgere i promotori per corrispondere la tariffa tramite sistema POL?* ..... *15*
*7.10 Per un promotore non commerciale è obbligatorio il possesso del SIS Code?* ..... *16*
8. **Medicinale sperimentale - IMP** ..... 16
*8.1 Per sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro in CTIS, il cui l'obiettivo è quello di valutare l'efficacia e/o la sicurezza della combinazione sperimentale di medicinali dotati di A.I.C, le spese dei suddetti medicinali possono essere sostenute dal SSN?* ..... *16*
9. **Procedura di valutazione e decisione** ..... 16
*9.1 In quale situazione è possibile emettere una decisione "approvazione a condizione" (approvable subjects to conditions)" per la parte II della domanda?* ..... *16*
*9.2* **Quando è possibile procedere all'avvio di una sperimentazione clinica autorizzata a determinate condizioni?** *17*
*9.3 Qualora l'Italia fosse proposta come Stato membro Relatore, è richiesta una notifica preventiva? E se sì, quanto tempo prima deve essere fatta?* ..... *17*
*9.4 Come occorre procedere nel caso in cui l'Italia sia coinvolta solo per la parte II della domanda di sperimentazione?* ..... *17*
*9.5 Il Comitato etico è sempre tenuto a rilasciare l'Assessment report di parte II?* ..... *17*
*9.6 Cosa succede se non viene emessa la decisione dell'Italia entro la deadline?* ..... *17*
*9.7 Nel ripresentare una sperimentazione clinica, multinational o mononational, la cui procedura di valutazione si è conclusa con una non accettazione di parte I, è sempre possibile cambiare il RMS? ->NUOVA<-* ..... *18*
10. **Gestione della sperimentazione autorizzata** ..... 18
*10.1 Come procedere quando è necessario effettuare tempestivamente la presentazione della modifica sostanziale per cambio dello sperimentatore principale (Principal Investigator - PI) ma è già in corso di valutazione una modifica sostanziale che interessa la parte II? Nell'attesa dell'espletamento della SM del cambio, il nuovo sperimentatore principale può continuare a garantire le necessarie attività sperimentali?* ..... *18*

*10.2 Come procedere nel caso in cui il cambio dello sperimentatore principale si renda necessario dopo la notifica in CTIS della fine della sperimentazione (End of Trial), ma prima che si siano completate tutte le attività della visita di chiusura (Close-Out Visit - COV), quali firme delle eCRF, data cleaning e gestione di AE/SAE? ->NUOVA<- ..... 18*
*10.3 In caso di assenza giustificata, ad esempio per maternità o per un prolungato periodo di malattia, dello sperimentatore principale, è necessario sottometterne la sostituzione mediante una modifica sostanziale o è sufficiente delegare le relative attività a un co-sperimentatore? ->NUOVA<- ..... 19*
*10.4 Gli Annual progress report devono essere sempre presentati in CTIS? ..... 19*
11. **Sito della sperimentazione clinica** ..... 19
*11.1 Come gestire quei casi in cui il sito della sperimentazione necessiti del coinvolgimento di strutture esterne accreditate alla conduzione di sperimentazioni cliniche per effettuare visite radiologiche/imaging/specialistiche? ..... 19*
*11.2 A quali tipologie di sperimentazioni cliniche possono partecipare le strutture private? ->AGGIORNATA<- ..... 19*

Questo nuovo documento che verrà costantemente aggiornato raccoglie le Questions & Answers precedentemente pubblicate sul sito istituzionale di AIFA, raggruppandole per tipologia.

| Document history | |
|---|---|
| Versione superata | Versione 9.0 (07/2026) |

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?*

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 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).

### *1.2 Come è regolato l'accesso degli utenti dei Comitati etici a 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 esempio IRIS, EudraVigilance, SPOR) che hanno già un account EMA possono utilizzare tali credenziali.
Potranno accedere a CTIS solo gli utenti dei CE in possesso dell'attestato di formazione AIFA. L'attestato dovrà essere conservato per eventuali ispezioni/audit.
Ai fini dell'operativa in CTIS, si evidenzia che

- la visibilità e relativa operatività dei CE sulle sperimentazioni cliniche in CTIS è associata al singolo utente collegato all'ORG-ID del CE;
- il cambio di uno o di entrambi i referenti per CTIS, nominati tra i componenti della segreteria, deve essere comunicato con ampio anticipo o comunque il prima possibile all'Ufficio Sperimentazioni Cliniche di AIFA al seguente indirizzo di posta elettronica: reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it.

### *1.3 Come è regolata la visualizzazione e l'operatività dei Comitati etici in CTIS per ogni singola sperimentazione di competenza?*

È AIFA che assegna i ruoli nel sistema CTIS ai referenti del CE individuato nella lettera di accompagnamento (cover letter), permettendogli la visualizzazione e l'operatività per ogni singola sperimentazione di competenza. Si sottolinea la necessità di indicare sempre nella lettera di accompagnamento (cover letter) il CE anche in caso di sperimentazioni cliniche pediatriche e su ATMP.

# 2. Comitati etici

### *2.1 Qual è il ruolo del Comitato etico?*

In accordo alle GCP e agli standard etici internazionalmente riconosciuti, il Regolamento (UE) n. 536/2014 prevede il coinvolgimento di un Comitato etico (CE). Il fascicolo di domanda presentato mediante il portale CTIS viene valutato dal CE individuato nella lettera di accompagnamento (cover letter). Ai fini dell'individuazione del CET, l'indipendenza dello stesso è garantita dal rispetto delle norme di composizione e funzionamento di cui al D.M. CE. Resta l'esclusiva responsabilità del CE nella valutazione dei conflitti di interesse dei propri componenti. La valutazione da parte del CE si svolge esclusivamente tramite il Portale CTIS di concerto con l'Autorità Competente (AIFA). La conclusione della relazione di valutazione di parte II resa dal CE competente è valida per tutti i centri coinvolti nel territorio italiano.

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

Le 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). Le sperimentazioni miste, che includono soggetti pediatrici e soggetti adulti, possono essere presentate al CEN pediatrico o ad altri CET.

Le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano in ambito pediatrico che coinvolgano 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).

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

Le 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).
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. E' fatto obbligo 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?*

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 opportuno 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 è opportuno che sia 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?*

Per i requisiti linguistici per l'Italia si faccia riferimento a quanto stabilito nell'Annex II ("Language requirements for part I documents") del documento Clinical Trials Regulation (Eu) No 536/2014 Questions & Answers di cui

alla premessa.
Preferibilmente la sinossi del protocollo dovrebbe essere presentata in inglese, la sinossi per i non addetti ai lavori 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 Qualora uno studio coinvolga centri in Regioni il cui bilinguismo sia garantito a livello normativo, è obbligatoria la presentazione del consenso informato anche nella seconda lingua in uso nella Regione unitamente al certificato di traduzione?*

Sì, è obbligatoria. Se il documento non è disponibile durante la valutazione, il CE può approvare con la condizione limitata ai centri delle Regioni con bilinguismo, che il consenso redatto nella seconda lingua in uso nella Regione unitamente al certificato di traduzione, sia presentato successivamente come modifica non sostanziale (NSM).
La documentazione rivolta a soggetti il cui bilinguismo sia garantito a livello normativo deve essere redatta in doppia lingua, per poter essere per questi ultimi di "comune comprensione", come stabilito dall'art. 26 Requisiti linguistici del Regolamento (UE) n. 536/2014 ("*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*") a cui si associa l'articolo 6 della Costituzione ("*La Repubblica tutela con apposite norme le minoranze linguistiche*").

### *3.8 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.

### *3.9 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).

### *3.10 Quale informazione deve essere riportata nel campo "If applicable, unique identification number of the site", del modulo di idoneità sito specifica?*

In Italia i siti non sono identificati con numeri di identificazione nazionali pubblici e non esistono obblighi nazionali in materia. Qualora disponibile, il sito della sperimentazione può inserire nel modulo di idoneità sito specifica il codice identificativo OMS.

### *3.11 In seguito all'adozione del Regolamento (UE) n. 536/2014, quali sono le novità circa l'idoneità dei siti clinici?*

La normativa riguardo ai centri sperimentali è rimasta invariata.

Il D.M. 31 dicembre 2021 - Misure di adeguamento dell'idoneità delle strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica alle disposizioni del Regolamento (UE) n. 536/2014. (22A01957) (GU Serie Generale n.71 del 25-03-2022) è collegato al punto n) dell'Annex I del CTR:

*"N. IDONEITÀ DELLE STRUTTURE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO) 67. 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, che comprenda una descrizione dell'idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane e una descrizione delle competenze".*

### *3.12 Il promotore quali forme di pubblicità e quali modalità di reclutamento può utilizzare?*

Il CTR rende possibile l'arruolamento con l'utilizzo di annunci tramite qualsiasi canale, ma il materiale deve essere presentato in CTIS e quindi autorizzato.

In merito alle forme di pubblicità e alle modalità di reclutamento, in base a quanto indicato dal Regolamento (UE) n. 536/2014 il promotore può utilizzare portali in cui inserire informazioni dei propri studi, fermo restando che le informazioni riportate siano coerenti con quelle nei portali ufficiali, come la Banca dati UE (art. 81 CTR) in cui confluiscono tutti gli studi inseriti in CTIS e accessibile per il tramite dell'interfaccia pubblica (https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en) e non abbiano carattere promozionale

### *3.13 È corretto che per medicinali dotati di A.I.C non sia prevista una rietichettatura che li identifichi come sperimentali, a meno di necessità di mascheramento? Questo si applica sia nel caso in cui il medicinale è fornito dal promotore e sia nel caso in cui sia il sito della sperimentazione ad approvvigionarsene?*

Se il medicinale sperimentale o il medicinale ausiliario è provvisto di A.I.C. ai sensi della Direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, è possibile non effettuare una etichettatura aggiuntiva per le sperimentazioni, a meno che non lo richieda specificatamente la sperimentazione.

In particolare, in accordo all'art. 67 paragrafo 2, se le circostanze specifiche di una sperimentazione clinica, stabilite nel protocollo lo richiedano per garantire la sicurezza dei soggetti o l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica, sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno dei medicinali sperimentali autorizzati devono essere riportati dettagli aggiuntivi relativi all'identificazione della sperimentazione clinica e della persona da contattare (il contatto principale può essere il promotore, l'organizzazione di ricerca a contratto o lo sperimentatore). Tali informazioni sono riportate nella sezione C dell'Allegato VI del suddetto Regolamento. Il promotore dovrà valutare la necessità o meno di rietichettare il farmaco autorizzato usato nella sperimentazione come IMP o AxMP, giustificando l'approccio in accordo al suddetto articolo.

Si precisa che in alcuni casi, come il mascheramento o la traduzione di un'etichetta in lingua straniera, il Regolamento (UE) n. 536/2014 prevede che il farmaco dovrà essere completamente rietichettato conformemente all'articolo 66. Tali indicazioni si applicano sia nel caso in cui il medicinale sia fornito dal promotore e sia nel caso in cui sia il sito della sperimentazione ad approvvigionarsene.

Si ricorda che le informazioni che devono figurare sul confezionamento interno ed esterno del farmaco sperimentale e del medicinale ausiliario sono elencate nell'Allegato VI del suddetto Regolamento (UE) n. 536/2014 e successive modifiche e integrazioni (s.m.i.) (esempio Regolamento Delegato (UE) 2022/2239 della Commissione).

***3.14 L'eccezione al possesso di un'autorizzazione prevista dal CTR art. 61, paragrafo 5, lettera a) è applicabile anche al caso in cui il farmaco sperimentale o ausiliario rietichettato e/o riconfezionato dalla farmacia ospedaliera venga consegnato dallo sperimentatore al paziente per uso domiciliare?***

Sì. Le operazioni di riconfezionamento ed etichettatura richiedono il possesso di un'autorizzazione ai sensi dell'art. 61, paragrafo 1, ad eccezione del caso in cui tali operazioni siano effettuate in ospedali, centri sanitari o cliniche, da farmacisti o altre persone legalmente autorizzate a dette operazioni nello Stato membro interessato, purché i medicinali sperimentali siano destinati a essere utilizzati esclusivamente in ospedali, centri sanitari o cliniche che partecipano alla stessa sperimentazione clinica nel medesimo Stato membro, in accordo all'art. 61, paragrafo 5, lettera a). Tale eccezione si intende applicabile anche nel caso in cui l'IMP rietichettato e/o riconfezionato dalla farmacia ospedaliera venga consegnato dallo sperimentatore al paziente in modo che la terapia continui a casa. Il paziente dovrà essere opportunamente formato dal personale qualificato del sito sulla corretta conservazione e gestione del farmaco. Si ricorda che valgono le considerazioni della "Linea guida in materia di semplificazione regolatoria ed elementi di decentralizzazione ai fini della conduzione di sperimentazioni cliniche dei medicinali in conformità al Regolamento (UE) n. 536/2014" Determina AIFA 424-2024, paragrafo "Fornitura diretta dei medicinali sperimentali e dispositivi al domicilio dei partecipanti".

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

È onere del promotore (art. 76, par. 1, del Regolamento (EU) n. 536/2014) fornire l'assicurazione o essere coperto da un sistema di risarcimento, con la precisazione che non è richiesto al promotore stesso "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" (art. 76, par. 3).

Nei casi di sperimentazione senza scopo di lucro in accordo al art. 2, comma 5 del D.M. 30 novembre 2021, non è necessaria un'assicurazione specifica per una sperimentazione clinica e si possono applicare i sistemi di risarcimento già in essere presso la singola struttura per la normale pratica clinica purché tale attività sperimentale sia ricompresa.

***3.16 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?***

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.

## 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?***

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?*

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?*

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?*

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

### *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?

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 - Dispostivi 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?

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?

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

### *6.1* *Per* sperimentazioni *cliniche con radiofarmaci, in che modo il promotore 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.?*

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?*

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 addizionale, 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. Tariffe

### *7.1 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".

### *7.2 L'esenzione della tariffa unica prevista dal D.M. 30 novembre 2021 è applicabile anche per un ente no profit che soddisfa i requisiti del decreto ma che ha sede legale fuori dall'Italia?*

Per l'esenzione della tariffa unica occorre la sussistenza dei requisiti di cui all'art. 1 del citato D.M., tra i quali non viene menzionata la sede dell'ente.

### *7.3 Per modifiche sostanziali di sola parte II, in cui l'Italia sia RMS, è necessario versare la quota di maggiorazione "Italia RMS – maggiorazione SC – MS"?*

Sì. Il D.M. Tariffa Unica non differenzia le varie casistiche di modifiche sostanziali (SM di parte I + parte II, SM di sola parte I, SM di sola parte II), qualora l'Italia sia RMS (il ruolo di RMS può essere ricoperto in caso di studi multinational e automaticamente assegnato per studi mononational) si applica sempre la maggiorazione di 4.500 euro.
Si ricorda inoltre che il D.M. Tariffa Unica non prevede lo scorporo di quote dalla tariffa unica.

### *7.4 Nel caso in cui, al momento della presentazione di domande limitate agli aspetti compresi nella sola parte I (art. 11) ci sia l'incertezza sul numero di centri che saranno coinvolti, se più o meno di 15 centri sperimentali, quale tariffa deve essere pagata per la presentazione iniziale?*

Per una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica dei soli aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione, la tariffa che deve essere corrisposta è quella "*da 1 a 15 centri di sperimentazione coinvolti*". Se al momento della presentazione del fascicolo di domanda di parte II i centri dovessero essere più di 15 verrà richiesta la corrispettiva integrazione prevista dal D.M. Tariffa Unica.

### *7.5* Il pagamento della tariffa unica è valido trascorsi 30 giorni dalla data di versamento?

La precedente normativa del 2016 prevedeva, nel caso di ritardo nella presentazione, una sanzione del 10% (con previsione altresì di un importo massimo), che l'attuale D.M. Tariffa Unica non prevede.
Si ritiene dunque che il pagamento sia comunque imputabile alla presentazione (anche se tardiva) dello studio, fermo restando che la natura del termine (ordinatorio e non perentorio) dei 30 giorni, sprovvisto di specifica sanzione, non esime dall'impegno al rispetto della normativa applicabile e dalla tempestiva presentazione della domanda.
È in facoltà del promotore presentare istanza di rimborso oppure procedere con la presentazione.
Si richiede comunque ai promotori di procedere alla domanda di rimborso nel caso in cui si preveda una presentazione eccessivamente differita rispetto all'avvenuto pagamento, nonché nel caso in cui il promotore sia a conoscenza del fatto che la presentazione non avverrà (per esempio, nel caso di chiusura anticipata dello studio).

### *7.6 Quale tariffa deve essere applicata per un protocollo integrato di Fase I/II o Fase I/III?*

1. Domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica

Le sperimentazioni cliniche con protocolli integrati di Fase I/II e di Fase I/III sono equiparate alle sperimentazioni di Fase I ai sensi dell'art. 1, comma 3, del decreto del Ministro della salute 27 aprile 2015 e sono pertanto sottoposte a valutazione congiunta da parte di AIFA e ISS, con applicazione della tariffa prevista per la Fase I, in conformità a quanto disposto dall'art. 2, comma 3, del Decreto 30 gennaio 2023 (c.d. D.M. Tariffa Unica).
Qualora in Italia si conduca esclusivamente la Fase II o la Fase III dei corrispondenti studi integrati di Fase I/II o Fase I/III, e solo a seguito del completamento della Fase I, il protocollo integrato può essere qualificato come sperimentazione di Fase II o III, previa presentazione da parte del promotore della seguente documentazione pertinente:

- una dichiarazione inserita all'interno della cover letter che attesti l'avvenuta conclusione della Fase I;
- il report clinico oppure un aggiornamento dell'Investigator's Brochure dell'IMP in studio, che contenga i risultati delle valutazioni cliniche e di sicurezza che consentono l'avvio dell'arruolamento dei soggetti nelle porzioni di Fase II o III di tali studi integrati (in cover letter deve essere menzionata la sezione di riferimento).

L'AIFA si riserva di valutare l'accettabilità della richiesta di qualificazione della Fase II o III del protocollo e dell'applicabilità della corrispondente tariffa, con eventuale richiesta di integrazione della stessa nel caso in cui non ritenga sussistenti i requisiti per la qualificazione proposta.

2. Domanda di autorizzazione di una modifica sostanziale.

Nel caso in cui il completamento della Fase I avvenga nel corso della conduzione dello studio integrato, l'ISS mantiene la propria competenza sulla valutazione delle relative modifiche sostanziali (con applicazione della relativa Tariffa di Fase I) fino alla sottomissione di una modifica sostanziale, con presentazione della documentazione rilevante di cui al precedente punto 1.

A seguito dell'approvazione di tale modifica sostanziale resa sulla base del parere dell'ISS, la sperimentazione sarà considerata, per le successive modifiche sostanziali, come studio di Fase II o di Fase III, con conseguente applicazione della relativa tariffa.

Nella cover letter della prima modifica sostanziale riferita alla Fase II o III, si raccomanda al promotore di esplicitare che i risultati della Fase I sono già stati oggetto di valutazione, in occasione della precedente modifica sostanziale.

### *7.7 È sempre obbligatorio l'assolvimento dell'imposta di bollo?*

Sì, l'assolvimento dell'imposta di bollo è dovuto trattandosi di istanza volta all'emanazione di un provvedimento (anche ove questo sia in forma tacita), anche nel caso in cui non si applichi il pagamento della tariffa di valutazione.

Ogni richiesta di autorizzazione deve essere munita di regolare assolvimento del bollo, che può essere effettuato dal delegato del promotore (ad esempio CRO), anche se il richiedente in CTIS è il promotore stesso: per le modalità applicative si rinvia al comunicato AIFA del 3 maggio 2021 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1495665/comunicazione_agg_mod_SC-ES_2021_05_03.pdf).

Per l'assolvimento dell'imposta di bollo da parte di soggetti esteri, si veda il comunicato al link https://www.aifa.gov.it/en/-/modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo-di-cui-al-d-p-r-n-642-72-da-parte-di-soggetti-esteri.

Il pagamento dell'imposta di bollo è escluso per gli enti iscritti nel Registro Unico Nazionale del Terzo Settore e per le Onlus riconosciute, ai sensi della normativa indicata nel Comunicato AIFA del 3 maggio 2021, previa autocertificazione del possesso dei requisiti di esenzione (da indicare con precisione nella lettera di accompagnamento – cover letter) resa dall'ente che chiede di avvalersi di tale requisito.

Nel caso di assolvimento dell'imposta tramite marca da bollo cartacea l'autocertificazione deve essere caricata in CTIS nella sezione proof of payment o eventualmente in una appendice, specifica per l'Italia, alla lettera di accompagnamento (cover letter).

### *7.8 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- s.m.i. Per le domande di rimborso delle somme versate ai CE si rinvia alle procedure dagli stessi applicate.

### 7.9 Quali adempimenti devono svolgere i promotori per corrispondere la tariffa tramite sistema POL?

Come indicato nel Comunicato AIFA del 23 febbraio 2023, l'assolvimento della tariffa per la valutazione della domanda di sperimentazione clinica viene effettuato tramite il sistema POL. Per poter utilizzare il sistema POL il promotore deve essere dotato di un SIS Code, nonché abilitare un AUA (Amministratore Utenze Aziendali, o CUA - Company Users Administrator) per operare nei servizi di AIFA.

Di seguito il link con le istruzioni di accesso: https://www.aifa.gov.it/en/accesso-sistemi-informatici-aifa
Per la nomina dell'AUA, occorre inviare la richiesta debitamente compilata a protocollo@pec.aifa.gov.it e in copia a aua@aifa.gov.it.
La richiesta deve essere effettuata obbligatoriamente dal legale rappresentante della Ditta (normalmente il CEO), inviando un documento che attesti gli effettivi poteri di rappresentanza legale del soggetto dichiarante.
AUA/CUA può registrarsi nei sistemi AIFA "preventivamente" in modo da risultare già presente nell'elenco dei soggetti abilitabili da AIFA.
Le istruzioni sono consultabili al seguente link: https://www.aifa.gov.it/web/guest/accesso-sistemi-informatici-aifa
I moduli per le richieste di SIS Code e AUA (italiano ed inglese) sono presenti nel link fornito.
Si precisa che, nel caso in cui, per eventuali ritardi imputabili all'AIFA nella tempestiva evasione della richiesta correttamente inoltrata, non risultasse possibile terminare la procedura nei tempi compatibili con le tempistiche di CTIS, sarà cura di AIFA stessa consentire di provvedere all'obbligo di pagamento, senza che la procedura subisca interruzioni non imputabili al promotore.
Per qualsiasi comunicazione si prega di scrivere a reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it, avendo cura di indicare nell'oggetto della mail: "Nome_Promotore_SIS.CODE-AUA_EuCT number dello studio", e fornire un recapito telefonico per le eventuali comunicazioni urgenti.

***7.10 Per un promotore non commerciale è obbligatorio il possesso del SIS Code?***
Non è necessario qualora non sia dovuto il pagamento della tariffa di valutazione ai sensi del D.M. 30 novembre 2021.
Il possesso del SIS Code non è obbligatorio per un promotore non commerciale anche nel caso in cui si avvalesse di un fornitore di servizi in possesso di un SIS Code per il pagamento della tariffa.
La marca da bollo sulla lettera di accompagnamento (cover letter) deve comunque essere apposta, salvo rientri in uno dei casi di esenzione già previsti (Q&A 7.7).

## 8. Medicinale sperimentale - IMP

***8.1 Per sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro in CTIS, il cui l'obiettivo è quello di valutare l'efficacia e/o la sicurezza della combinazione sperimentale di medicinali dotati di A.I.C, le spese dei suddetti medicinali possono essere sostenute dal SSN?***
No. Le spese per medicinali dotati di A.I.C, utilizzati in una combinazione sperimentale, di cui si valuta l'efficacia e/o la sicurezza, in una sperimentazione clinica senza scopo di lucro, non possono essere sostenute dal SSN, non applicandosi l'art. 2 comma 2 del D.M. 30 novembre 2021. Per ulteriori informazioni in merito all'attribuzione dei costi relativi a medicinale sperimentale, medicinale ausiliario, dispositivi, terapie di background e altri prodotti si rimanda al documento "*Linea guida in materia di semplificazione regolatoria ed elementi di decentralizzazione ai fini della conduzione di sperimentazioni cliniche dei medicinali in conformità al Regolamento (UE) n. 536/2014*".

## 9. Procedura di valutazione e decisione

***9.1 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.

### *9.2 Quando è possibile procedere all'avvio di una sperimentazione clinica autorizzata a determinate condizioni?*

Qualora l'Italia sia RMS di una sperimentazione clinica autorizzata subordinatamente a determinate condizioni di parte I, è possibile procedere all'avvio della sperimentazione clinica se non diversamente specificato nelle condizioni stesse.
Qualora l'Italia sia MSC o le condizioni siano relative alla sola parte II, nel caso in cui il promotore necessiti di chiarimenti circa la possibilità di avviare lo studio in presenza di condizioni, deve contattare il RMS o il CE.
Considerando che la decisione è nazionale, corre l'obbligo di informare AIFA tramite l'indirizzo ctr@aifa.gov.it del riscontro ricevuto dal RMS o dal CE, al fine di garantire la necessaria trasparenza delle informazioni e la formalizzazione della suddetta decisione.

### *9.3 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.

### *9.4 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.

### *9.5 Il Comitato etico è sempre tenuto a rilasciare l'Assessment report di parte II?*

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.

### *9.6 Cosa succede se non viene emessa la decisione dell'Italia entro la deadline?*

In accordo a quanto stabilito all'art. 8 (Sperimentazioni cliniche iniziali), art. 23 (Modifiche sostanziali) e art. 14 (Aggiunta di uno Stato membro interessato in un momento successivo) del Regolamento (UE) n. 536/2014, qualora lo Stato membro interessato (in questo caso Italia), in presenza di conclusione favorevole o favorevole a condizione della relazione di valutazione di parte II, non notifica al promotore la propria decisione entro i termini previsti vige il silenzio assenso. Se entro la data prevista, non viene emessa la decisione, il sistema CTIS applica una decisione tacita tenendo conto della conclusione sulla parte I. La decisione tacita ha a tutti gli

effetti valore legale sul territorio italiano e fa fede il documento "Report for the Application Evaluation Decision" scaricabile da CTIS.

***9.7 Nel ripresentare una sperimentazione clinica, multinational o mononational, la cui procedura di valutazione si è conclusa con una non accettazione di parte I, è sempre possibile cambiare il RMS? ->NUOVA<-***

Si conferma che non ci sono condizioni limitanti al cambio di RMS. È fatto obbligo al promotore di specificare nella lettera di accompagnamento quanto previsto dall'Allegato I, lettera B, numero 12 ("*Nel caso si tratti di una nuova presentazione della domanda, la lettera di accompagnamento indica il numero UE della sperimentazione per la precedente domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica, evidenzia le modifiche rispetto alla presentazione precedente e, se del caso, specifica come sono state affrontate eventuali questioni irrisolte nella prima domanda di autorizzazione").*

Per quanto riguarda il CE, si ricorda quanto stabilito all'art. 6 comma 7 del D.M. CE:

*"In tutti i casi di diniego di una sperimentazione clinica, qualora il promotore della sperimentazione ritenga di modificare gli elementi della sperimentazione, recependo le motivazioni che hanno determinato il parere non favorevole, o qualora intenda presentare una nuova domanda relativa alla stessa sperimentazione, modificata in una o più parti, può presentare la nuova domanda solo al medesimo CET."*

## 10.Gestione della sperimentazione autorizzata

***10.1 Come procedere quando è necessario effettuare tempestivamente la presentazione della modifica sostanziale per cambio dello sperimentatore principale (Principal Investigator - PI) ma è già in corso di valutazione una modifica sostanziale che interessa la parte II? Nell'attesa dell'espletamento della SM del cambio, il nuovo sperimentatore principale può continuare a garantire le necessarie attività sperimentali?***

Sì. In accordo alle Q&A della Commissione europea (link in premessa) il nuovo sperimentatore principale indicato dal promotore garantisce la necessaria attività sperimentale. Il contesto ovviamente è quello dell'eccezionalità mentre in generale la SM di cambio di sperimentatore principale dovrebbe essere gestito con il dovuto anticipo per poter consentire il subentro del nuovo PI dopo approvazione della SM.

È responsabilità del promotore definire l'eccezionalità, considerando che gli esempi *("e.g. principal investigator has become seriously ill, incapacitated or has died"*) riportati nel documento Q&A della Commissione europea (link in premessa) non sono esaustivi delle possibili casistiche.

L'eventuale misura urgente di sicurezza già adottata da alcuni richiedenti per gestire questa situazione può essere accettabile solo in condizioni di eccezionalità, anche se non è lo strumento regolatorio appropriato e stante la previsione di cui sopra.

Tutta la documentazione correlata al cambio di PI (CV, DOI, contratto, etc.) va allegata alla relativa richiesta di SM da presentare appena possibile tramite CTIS.

***10.2 Come procedere nel caso in cui il cambio dello sperimentatore principale si renda necessario dopo la notifica in CTIS della fine della sperimentazione (End of Trial), ma prima che si siano completate tutte le attività della visita di chiusura (Close-Out Visit - COV), quali firme delle eCRF, data cleaning e gestione di AE/SAE? ->NUOVA<-***

Una semplice lettera di delega o un avallo interno non sono sufficienti a sollevare il sito della sperimentazione o il promotore da possibili rilievi in sede di ispezione GCP, poiché il ruolo e le responsabilità dello sperimentatore principale sono definiti dall'autorizzazione regolatoria formale dello studio. Poiché il portale CTIS non consente la sottomissione di una modifica sostanziale dopo l'avvenuta notifica di End of Trial, il promotore deve anzitutto effettuare il ritiro della notifica di End of Trial precedentemente inviata. Successivamente, il promotore potrà sottomettere la modifica sostanziale per il cambio formale dello sperimentatore principale. Una volta ottenuta l'approvazione della SM da parte dell'Autorità Competente e

del Comitato Etico, il nuovo sperimentatore principale designato avrà la piena responsabilità legale e scientifica per condurre la Close-Out Visit (COV), completare il data cleaning, gestire eventuali eventi avversi (AE/SAE) e firmare le eCRF. Solo a seguito dell'approvazione della SM e del completamento delle attività di chiusura, il promotore potrà inviare nuovamente la notifica di End of Trial tramite il portale CTIS.
Si richiama la responsabilità del promotore nel definire correttamente la conclusione dello studio in accordo all'articolo 2, paragrafo 2, punto 26 del CTR.

***10.3 In caso di assenza giustificata, ad esempio per maternità o per un prolungato periodo di malattia, dello sperimentatore principale, è necessario sottometterne la sostituzione mediante una modifica sostanziale o è sufficiente delegare le relative attività a un co-sperimentatore? ->NUOVA<-***

Lo sperimentatore principale è responsabile della supervisione della sperimentazione presso il sito della sperimentazione e delle attività correlate, secondo quanto previsto dalle GCP. Tali responsabilità non possono essere semplicemente trasferite a un co-sperimentatore mediante delega.
Pertanto, il cambio dello sperimentatore principale, mediante la sottomissione della relativa modifica sostanziale in CTIS, si rende necessario qualora l'assenza dello stesso sia dovuta a fattori incompatibili con l'esercizio delle proprie funzioni e responsabilità, quali, ad esempio, maternità o un prolungato periodo di malattia, indipendentemente dalla durata dell'assenza.
Non è quindi previsto un limite temporale predeterminato entro il quale l'assenza possa essere considerata "breve": il criterio rilevante è la compatibilità dell'assenza con l'effettivo esercizio delle responsabilità proprie dello sperimentatore principale. La valutazione deve essere effettuata dal promotore in collaborazione con il sito della sperimentazione, nell'ambito delle rispettive responsabilità, assicurando che la conduzione e la supervisione della sperimentazione siano garantite in conformità alle GCP.

***10.4 Gli Annual progress report devono essere sempre presentati in CTIS?***

Si conferma quanto chiarito nelle Q&A della Commissione europea sul Regolamento (UE) n. 536/2014 (link in premessa) (1.5 How to proceed in case of discrepancies between the CTR and ICH Good clinical practice guidance?) che esplicitano la necessità di far prevalere le previsioni del CTR per quei punti in contrasto con le Linee Guida, comprese le GCP ICH (che vengono citate) e riporta come esempio proprio il progress report ("e.g. the progress report as defined in the ICH E6 guidance") tra i documenti che non devono più essere presentati.

## 11.Sito della sperimentazione clinica

***11.1 Come gestire quei casi in cui il sito della sperimentazione necessiti del coinvolgimento di strutture esterne accreditate alla conduzione di sperimentazioni cliniche per effettuare visite radiologiche/imaging/specialistiche?***

Qualora una struttura esterna venga coinvolta nella sperimentazione solo per l'esecuzione di specifici esami per i centri che non siano in grado di eseguirli, tale struttura non si configura come centro clinico partecipante alla sperimentazione clinica e pertanto la struttura non dovrà essere inserita nella CTA nell'elenco dei centri sperimentali. Tale struttura, se privata, dovrà essere idonea alla sperimentazione clinica ai sensi del D.M. 19.03.98.
Deve essere previsto un contratto tra il centro sperimentale e la struttura esterna. La copertura assicurativa della sperimentazione deve ricomprendere le attività ivi svolte, a tutela dei partecipanti allo studio.

***11.2 A quali tipologie di sperimentazioni cliniche possono partecipare le strutture private?->AGGIORNATA<-***

Previa approvazione del Comitato etico, le strutture private possono partecipare a:

- sperimentazioni cliniche di Fase I su volontari sani se in possesso del riconoscimento di idoneità rilasciato dalla ASL competente secondo le indicazioni della Determina AIFA 809/2015 (nonché essersi autocertificate in accordo alla Determina AIFA 451/2016);

- studi di bioequivalenza e biodisponibilità su volontari sani solo se in possesso dello specifico riconoscimento di idoneità alla sperimentazione rilasciato dalla ASL competente (D.M. 19 marzo 1998 art. 1, comma 2 e relativo allegato);
- sperimentazioni cliniche di Fase I, bioequivalenza e biodisponibilità su pazienti e sperimentazioni cliniche di Fasi II e III, solo se titolari dell'accreditamento regionale e in possesso del riconoscimento di idoneità all'esercizio delle attività sanitarie rilasciato dalla ASL competente (previa verifica ispettiva dei requisiti minimi di cui al Decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997), purché le sperimentazioni siano multicentriche e con la partecipazione di almeno una struttura pubblica (D.M. 19 marzo 1998 art. 2, comma 2).

Ai fini della sperimentazione clinica e anche sulla base della classificazione delle strutture di ricovero elaborata dal Ministero della Salute (elenco delle "*Strutture di ricovero*" pubblicato sul sito del Ministero della Salute all'indirizzo https://www.salute.gov.it/new/it/banche-dati/elenco-aziende-sanitarie-locali-e-strutture-di-ricovero/), sono idonee alle sperimentazioni di Fase II e III e alle sperimentazioni di Fase I su pazienti le seguenti strutture, in quanto equiparate alle strutture pubbliche (foglio "Natura giuridica" del suddetto elenco):

- Policlinico universitario privato;
- IRCCS privato;
- IRCCS Fondazione;
- Ospedale classificato o assimilato ai sensi della Legge 132/1968, art. 1, ultimo comma;
- Istituto qualificato presidio della U.S.L.;
- Ente di ricerca.