

Premessa

Le seguenti FAQ sono specifiche per l'Italia e relative a quesiti che non sono già presenti nei documenti pubblicati dalla Commissione Europea in EudraLex Vol 10, Chapter V, Additional Documents, al seguente link:

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

FAQ

1. Qual è il ruolo del Comitato etico?

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

2. Occorre indicare il CET selezionato nel caso in cui l'Italia sia coinvolta solo per la parte I della domanda di sperimentazione?

Sì, il CET scelto deve essere indicato in ogni caso nella cover letter (lettera di accompagnamento) in quanto, in accordo a quanto stabilito dal Regolamento (UE) n. 536/2014 all'Articolo 4 - Autorizzazione preventiva, la revisione da parte del comitato etico indipendente può comprendere aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica di cui all'articolo 6.

3. 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* deve essere inviato 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.

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

Affinché i centri clinici possano accedere a CTIS è necessaria la registrazione in OMS (**Organization Management Service**) di EMA.

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

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

5. E' 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 ai link (aggiungere) 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.

6. 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 version 6.1 per l'Italia, i seguenti documenti dovranno essere presentati come indicato di seguito:

- **Cover letter (lettera di accompagnamento):** deve essere presentata in lingua inglese. Non è previsto un template nazionale, per cui si rimanda a quanto previsto dall'Allegato II (lettera B) del Regolamento (UE) n. 536/2014. Nella cover letter deve essere indicato il Comitato etico territoriale/Comitato etico a valenza nazionale responsabile della valutazione del fascicolo di domanda.
- **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

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

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

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

- **Conformità alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto** (CTIS – sezione Parte II, campo "*Compliance with use of*

Biological samples).. Si raccomanda l'utilizzo del *template* predisposto dalla Commissione Europea "*Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples (Article 7.1h)*", (https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#fragment1) disponibile anche nella versione italiana sul Portale AIFA, elaborata dal Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati etici (CCNCE).

8. 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 version 6.2 pubblicato dalla Commissione europea in condivisione con gli Stati Membri.

9. 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.

10. 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.”

11. 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 RMS, 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.

12. 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 Regolamento (UE) n. 536/2014 e alla Q. 2.2. del documento Clinical Trials Regulation (Eu) No 536/2014 Questions & Answers version 6.2, pubblicato dalla Commissione europea in condivisione con gli Stati Membri, in caso di presentazione e valutazione della sola Parte II.

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

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

14. 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".

15. Quali sono le tariffe per le sperimentazioni cliniche secondo Regolamento europeo

Le indicazioni pubblicate nella sezione del portale AIFA relativa al Regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche si applicano a tutte le sottomissioni, incluse quelle di Fase 1. Le tariffe sono quelle dell'allegato 2 relativo alla comunicazione AIFA del 24/6/2015 di cui al seguente

link: <https://www.aifa.gov.it/en/-/modalita-di-esercizio-delle-funzioni-in-materia-di-sperimentazioni-cliniche-di-medicinali-24-06-2015>

Sulle tariffe di Fase 1 permane l'applicazione della imposta fissa di bollo pari a 2 Euro.

L'IBAN relativo alla tariffa unica è il IT58-F-05034-03200-000000010455.

Come ricordato anche dalla comunicazione AIFA del 01/08/2019, non sono più richiesti i 2 euro supplementari di imposta di bollo.

SAFETY

Per maggiori dettagli sulla gestione della safety per le sperimentazioni cliniche presentate in accordo al Regolamento 536/2014 si rimanda al documento [Questions and Answers-Regulation \(EU\) 536/2014](#) disponibile al link:

https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-authorized-under-regulation-eu-no-5362014

nel Chapter V-- Additional documents di EudraLex - Volume 10 -

Annual Safety Report (ASR/DSUR)

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

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

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

SUSAR

17. Come avverrà per l'Italia il coinvolgimento del Comitato Etico / dei Comitati Etici nella valutazione delle SUSAR e della relazione annuale sulla sicurezza?

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

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

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

18. Per le Sperimentazioni cliniche autorizzate in accordo alla Direttiva 2001/20/EC come dovranno essere trasmesse le USM?

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

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